



О.Д. Кузнецова<sup>1</sup>, Д.О. Ярцева<sup>1</sup>, О.П. Пахольчук<sup>1</sup>, В.І. Мазур<sup>1</sup>, Л.І. Кляцька<sup>1</sup>, О.О. Шевченко<sup>2</sup>, Є.В. Недельська<sup>1</sup>

## ДІАГНОСТИКА ПІДВИЩЕНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ГРИБКІВ У ДІТЕЙ З СЕЗОННОЮ АЛЕРГІЄЮ

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>КУ Запорізька багатопрофільна дитяча клінічна лікарня №5

**Ключові слова:** діти, грибкова гіперчутливість, діагностика сезонної алергії, шкірне алерготестування.

**Ключевые слова:** дети, грибковая аллергия, диагностика сезонной аллергии, кожное алерготестирование.

**Key words:** children, fungal allergy, diagnostics of a seasonal allergy, skin allergic testing.

Висвітлено проблему сезонної алергії, етіологічним чинником якої є пилок рослин і спори деяких пліснявих грибів, насамперед, *Alternaria*, *Cladosporium*. Проаналізовано різні методи діагностики.

Освещена проблема сезонной аллергии, этиологическим фактором которой является пыльца растений и споры некоторых плесневых грибов, прежде всего, *Alternaria*, *Cladosporium*. Проанализированы различные методы диагностики.

In the article the seasonal allergy peculiarities are described. We show that some micromycetes can cause the symptoms of seasonal allergy. Among them there are *Alternaria*, *Cladosporium* etc. Different diagnostic methods are analysed.

Сезонна алергія (СА) – це алергія до атмосферних саероалергенів – пилку рослин і спор грибів, що з'являються у повітрі оточуючого середовища у певну пору року. Зазвичай для верифікації пилкової алергії достатньо даних анамнезу, шкірних алергопроб та/або наявності специфічних IgE, оскільки поліноз перебігає за класичним реагінним типом алергічної реакції [9]. У формуванні грибкової гіперчутливості (ГГ) беруть участь різноманітні патогенетичні ланки, що утруднює її діагностику. Перш за все це стосується можливих пізніх та уповільнених реакцій шкіри. Пізня реакція розвивається у місці пухиря й папули після ранньої, оцінюється через 6–12 годин, характеризується еритемою, набряком та індурацією, гістологічно складається з клітинних інфільтратів (еозинофіли, нейтрофіли, клітини Лангерганса, базофіли) без депозиції комплементу, IgM, IgA, IgG. Можуть виявлятися Т-клітини. Пусковою ланкою патогенезу пізньої реакції є IgE-опосередкована рання фаза. Уповільнені реакції шкіри зумовлені лише Т-клітинною не-IgE-залежною інфільтрацією та виникають також через 6–12 або 24 години після введення алергену, звичайно без негайної реакції. Тому проводячи шкірне алерготестування грибковими алергенами потрібно оцінювати результат через 6–12 годин [3,4].

Клітинно опосередкований механізм грибкової гіперчутливості можна підтвердити патч-тестами (patch-tests). Зазвичай цей метод алерготестування використовують для підтвердження медикаментозної та контактної алергії при шкірних проявах, його значення у респіраторній сенситизації залишається не уточненим [5,10]. N.Gule (2006) проводив патч-тестування пацієнтам з позитивними прик-тестами й високими рівнями специфічного IgE. 25% хворих мали позитивні результати, однак кореляції з розміром папули прик-тесту, ФЗД, статтю, рівнем загального й специфічного IgE не виявлено [5].

H. Malandain (2004) і H.J. Malling (2006) відзначають, що шкірні тести з алергенами мікроміцетів вважаються більш чутливими, ніж тести *in vitro*, проте наявність у складі різних грибів схожих антигенів знижує специфічність

[4,7]. Як відзначають зарубіжні дослідники, діагностична здатність грибкових алергенів відрізняється у виробників і навіть у партіях однієї фірми [6]. Визначення специфічних IgE зазвичай доповнює шкірні проби, однак їх низькі рівні не виключають наявності алергії. Тому науковці вважають доцільним використовувати обидва методи для більшої інформативності [8].

Погляди вчених стосовно діагностичної спроможності шкірних і лабораторних методів різні. Так, на думку О.А. Трунної (2003), шкірні проби мають лише епідеміологічне значення. Водночас інші вчені зазначають, що сироватковий IgE має меншу специфічність та інформативність внаслідок можливої перехресної реактивності [1,2,7].

### МЕТА РОБОТИ

Оптимізація діагностики сезонної алергії з поєднаною пилково-грибковою гіперчутливістю на основі комплексного аналізу анамнестичних даних, результатів шкірного алерготестування різними методами, а також лабораторних даних.

### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 154 дитини з сезонними проявами алергічного риніту (АР) та/або бронхіальної астми (БА) (середній вік – 12,3±0,27 років). Дітей розподілили на 2 групи: I – 100 пацієнтів з поєднаною пилково-грибковою гіперчутливістю (ПГГ), II – 54 дитини з ізольованою пилковою алергією. Методи дослідження включали анамнестичне опитування з використанням розробленої анкети, шкірне алерготестування різними методами (прик, внутрішньошкірне, патч) алергенами виробництва ТОВ «Імунолог», визначення рівнів загального й специфічного IgE (набір «CARLA system» фірми «Radim» (Німеччина) на аналізаторі для ІФА «Sirio S» (Італія), еозинофільного катіонного білка на аналізаторі IMMULITE 2000.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати прик-тестування і гіперчутливість до основних груп алергенів наведено на *рис 1*.

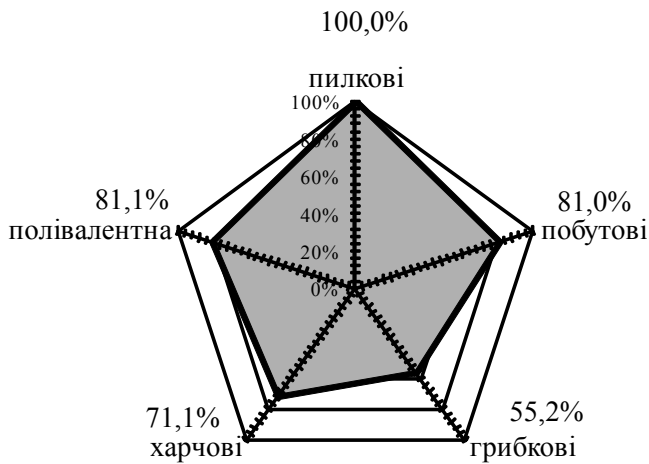


Рис. 1. Гіперчутливість до основних груп алергенів у дітей, хворих на сезонну алергію.

Як показано на рис. 1, усі діти виявились чутливими до пилоквих алергенів; 81,1% пацієнтів мали підвищену чутливість до 3 або 4 груп алергенів, тобто полівалентну сенситизацію. Поширеність позитивної шкірної реакції на алергени мікроміцетів спостерігалась у 55,2% пацієнтів.

У структурі гіперчутливості до пліснявих грибів, за даними шкірного алерготестування, переважає *Alternaria*, *Botrytis* та *Aspergillus*. Провідними пилковими алергенами є бур'яни. Так, до амброзії сенситизовані 72% хворих, близько половини – до циклахени та полину. До пилку берези позитивні результати прик-тестів мали 16,2% дітей. Серед трав'яних рослин перше місце у структурі пилкової сенситизації належить пилку соняшника, що поширений у південному регіоні, й кульбаби. Досить часто трапляється гіперчутливість до алергенів злакових (пирій, жито, м'ятлик, тимофіївка, костра, їжа).

З метою вивчення можливих пізніх і віддалених реакцій шкіри на алергени пліснявих грибів за дітьми вели спостереження протягом доби після постановки прик-тестів. Враховуючи, що мікроміцети здатні викликати різні типи алергічних реакцій, проведено патч- і внутрішньошкірне (в/ш) тестування з алергенами грибів роду *Alternaria*, *Cladosporium*.

Як показано в табл. 1, у 72% пацієнтів з позитивними патч-тестами до *Alternaria* й у 69% пацієнтів – до *Cladosporium* прик-тести виявились негативними. Серед здорових дітей у 12,5% спостерігався позитивний результат внутрішньошкірних і патч-тестів, тобто специфічність їх

Таблиця 1

**Результати внутрішньошкірного та патч-тестування з алергенами *Alternaria*, *Cladosporium***

Вид алергену	В/ш (n=90)		Патч (n=90)	
	позитивний результат (абс/%)	негативний результат (абс/%)	позитивний результат (абс/%)	негативний результат (абс/%)
<i>Alternaria</i>	24/26,7	66/73,3	43/51	41/49
<i>Cladosporium</i>	14/16,2	72/83,8	39/45	45/55

складає 87,5%. У 8 дітей оцінити патч-тести неможливо через наявність позитивної реакції на тест-контроль (8,6%).

У 26% дітей відзначено прояви пізньої реакції шкіри (15% – до *Alternaria*, 9% – до *Cladosporium*), у 5 з них (19,2%) запальна еритема і папула зберігались після прик-тестування, у 7 (27%) інфільтрація та гіперемія виникли на місці негативних/сумнівних внутрішньошкірних проб, у інших місцева реакція залишалась протягом від 6–8 до 24 годин. У 6% дітей поряд з місцевою реакцією на грибкові алергени спостережено загострення симптомів з боку верхніх дихальних шляхів, що розцінено як своєрідний провокаційний тест.

Порівнюючи чутливість і специфічність додаткових методів алерготестування відносно прик-тесту, встановлено, що вони не мають достатньої специфічності та прогностичної цінності у діагностиці грибкової сенситизації у разі індивідуального використання (табл. 2).

Таблиця 2

**Чутливість, специфічність і прогностична цінність додаткових методів шкірного алерготестування з грибковими алергенами (у %)**

Вид алергену	Метод алерготестування	Se	Sp	+PV	-PV
<i>Alternaria</i>	Внутрішньошкірний	100	72	62,5	0
	Патч	75	54	28	10
<i>Cladosporium</i>	Внутрішньошкірний	100	48	70	0
	Патч	60	58	31	17

З урахуванням усіх методів алерготестування, загальна поширеність підвищеної чутливості до мікроміцетів роду *Alternaria* та *Cladosporium* серед дітей, хворих на сезонні прояви алергії, складає відповідно 61,7% і 46,7%.

Докладний аналіз анамнестичних даних показав, що у дітей I групи достовірно частіше сезонні симптоми виникали у період з квітня-травня до жовтня, із загостренням у вологу погоду, після дощу й при грі у парку, на дачній ділянці восени й навесні. Важливими виявились питання про виникнення проявів АР і БА при перебуванні у нежилому, складському, підвальному приміщенні. В основній групі позитивні відповіді трапляються достовірно частіше, ніж у дітей групи порівняння, що зумовлює їх високу специфічність і прогностичну цінність (Sp=88–96,2%, +PV=86–90%). Відношення шансів наявності супутньої ГТ у пацієнта при виявленні симптомів після вживання продуктів, у виробництві яких використовуються мікроміцети, є найвищим і складає 14,6 (p<0,05). Лише 1 дитина (p<0,05) з групи порівняння дала позитивну відповідь на це питання.

Серед 48 пацієнтів I групи, які отримували АСІТ рослинними алергенами у період міжсезоння, жоден не відзначав її відмінний ефект. У II групі серед 21 дитини такий результат відзначено у 33,3% випадків (p<0,05). Навпаки, відсутність будь-яких позитивних змін відзначали 18,7% дітей основної групи і жоден хворий групи порівняння (p<0,05). При цьому спостережено кореляційний зв'язок між наявністю ГТ і негативним ефектом АСІТ (r=+0,3, p<0,05). Слід



зазначити, що останнє питання характеризується 100% специфічністю і прогностичною цінністю позитивного результату. Негативна відповідь на будь-яке питання не може свідчити про відсутність грибової гіперчутливості у пацієнтів з СА у зв'язку з її низькою прогностичною цінністю ( $-PV=40-54,8\%$ ).

Кореляційний аналіз свідчить про переважно середньої сили зв'язок анамнестичних даних з позитивними результатами шкірних проб з грибковими алергенами (коефіцієнт Спірмана  $r=+0,17-0,4$ ,  $p<0,05$ ). Тому включення найбільш інформативних питань в анамнестичне опитування підвищує ймовірність встановлення ГГ.

Для встановлення оптимальної комбінації діагностичних заходів вивчено кореляційні зв'язки між різними методами діагностики, аналізуючи індивідуальні результати шкірного алерготестування, анамнезу, рівня загального і специфічного IgE, ЕКБ у сироватці крові пацієнтів на прикладі підвищеної чутливості до *Alternaria* як найпоширенішого мікроміцета атмосферного повітря. Так, результат анамнестичного анкетування вважали позитивним, якщо симптоматика спостерігалась поза періодом цвітіння бур'янів, восени, коли

Таблиця 3

**Коефіцієнт парної кореляції (Спірмана) різних методів діагностики грибової гіперчутливості**

Метод діагностики	Se	Sp	+PV	-PV	DE
Анамнестичні дані	81	100	100	21	90,5
Прик-тестування	47	100	100	43	73,5
Внутрішньошкірне	78	96	96	24	87,5
Патч-тестування	71	77	76	37,5	74
Пізня реакція шкіри	32	100	100	49	66
Підвищення специфічного IgE	54	95	95	40	74,5
Нормальний рівень загального IgE	30	91	81	49	60,5

Примітка: \* –  $p<0,05$ .

рівень спор зазначеного виду мікроміцетів перевищував нормативні, при загостренні симптомів після прогулянок у парку. Важливим показником вважали наявність нормального рівня загального IgE у періоді загострення відносно нормативних значень для кожного пацієнта. Результати наведено у *табл. 3*.

З наведених даних видно, що серед обраних методів виявлення підвищеного рівня ЕКБ не відіграє жодної ролі в діагностиці ПГГ, оскільки достовірний зв'язок з будь-якими іншими методами у групах відсутній. Навпаки, анамнестичні дані набувають максимального значення, причому найсильніший прямий достовірний зв'язок ( $r=+0,88$ ,  $p<0,05$ ) встановлено з позитивним внутрішньошкірним, прик-тестом тестом і підвищеним рівнем специфічного IgE (*табл. 4*). Важливою є кореляція між наявністю пізньої місцевої реакції шкіри на *Alternaria*, відсутністю підвищення рівня загального IgE у періоді загострення СА і позитивним патч-тестом.

У *табл. 4* наведено діагностичну значущість різних методів діагностики. Найбільшою чутливістю й діагностичною ефективністю характеризуються анамнестичні дані (81% і 90,5% відповідно) та внутрішньошкірне тестування (78% і 87,5%). Позитивні патч-тести виявляються майже у  $\frac{1}{2}$  дітей, однак вони є недостатньо інформативними ( $Se=71\%$ ,  $Sp=77\%$ ). Стовідсоткова специфічність і максимальна цінність ( $+PV=100\%$ ) позитивного результату властива прик-тестуванню, анамнестичним даним і пізній реакції шкіри.

## ВИСНОВКИ

Гіперчутливість до мікроміцетів є досить поширеною серед дітей з сезонними проявами респіраторної алергії (52,2%), тому необхідне обов'язкове алерготестування алергенами цвільових грибів усім дітям з СА. У дітей з підвищеною чутливістю до грибів *Cladosporium* і *Alternaria* спостерігаються позитивні результати внутрішньошкірного (відповідно 16,2 і 26,7%) і патч-тестування (45 і 51%), а також пізні реакції шкіри й слизових оболонок (9 і 15%), що є інформативними у діагностиці цього виду сенситизації. Для діагностики не-IgE-залежних механізмів ГГ потрібно використовувати патч-тестування, оцінювати можливі пізні реакції шкіри й слизових оболонок, а також визначати рівень загального IgE у періодах ремісії та загострення захворювання.

Таблиця 4

**Діагностична значущість різних методів діагностики грибової гіперчутливості у дітей з СА (у %)**

Метод діагностики	Анамнез	Prick	В/ш	Patch	Пізня реакція шкіри	Спец. IgE	Загальний IgE
Анамнез	-	-	-	-	-	-	-
Prick	0,62*	-	-	-	-	-	-
В/ш	0,88*	0,61*	-	-	-	-	-
Patch	0,21*	0,31*	0,14	-	-	-	-
Пізня реакція	0,2*	-0,1	0,16	0,38*	-	-	-
Специф. IgE	0,65*	0,57*	0,7*	0,31*	0,1	-	-
Загальний IgE загострення	0,06	0,04	0,05	0,06	0,23*	-0,02	-
ЕКБ	-0,04	-0,12	0,06	0,07	0,16	0,16	-0,1



**ЛІТЕРАТУРА**

1. Трунова О.А. Информативность лабораторных методов диагностики аллергических заболеваний у детей / О.А. Трунова, В.М. Куляс, Э.В. Бухтияров // Астма та алергія. – 2003. – №1. – С. 28–32.
2. Curtis L. Adverse health effects of indoor molds / L. Curtis, A. Lieberman, M. Stark [et al.] // J. of Nutritional & Environmental Medicine. – 2004. – Vol. 14, №3. – P. 261–274.
3. Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63. – P. 8–160.
4. Malling H.-J. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy: Screening for mould allergy / H.-J. Malling, B. Agrell, S. Croner, S. Dreborg // Allergy. – 2007. – Vol. 40, №2. – P. 108–114.
5. Gule N. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite / N. Gule, E. Kirerleri, Z. Tamay // Pediatric Allergy and Immunology. – 2006. – Vol. 17, №5. – P. 346–350.
6. Helbling A. Immunotherapy in fungal allergy / Arthur Helbling // Current allergy and asthma report. – 2003. – Vol. 3, №5. – P. 68.
7. Malandain H. IgE antibody in the serum – the main problem is cross-reactivity / H. Malandain // Allergy. – 2004. – Vol. 59, №2. – P. 229.
8. O'Driscoll B.R. Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma / B.R. O'Driscoll, G. Powell, F. Chew // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – Vol. 4. – P. 158–161.
9. St. Gilles V. Pollen allergens do not come alone: pollen associated lipid mediators (PALMS) shift the human immune systems towards a Th2-dominated response / St. Gilles, V. Mariani, M. Bryce [et al.] // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. – 2009. – Vol. 5, №3. – P. 1492–1495.
10. Waisel Y. Airborne pollen, spores, and dust across the East Mediterranean Sea / Yoav Waisel, Eli Ganor, Valentina Epshtein // J. Aerobiologia. – 2008. – Vol. 24, №3. – P. 35–36.

**Відомості про авторів:**

Кузнєцова О.Д., очний аспірант каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Ярцева Д.О., магістр педіатрії, ст. лаборант каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Пахольчук О.П., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Мазур В.І., к. мед.н., доцент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Кляцька Л.І., к. мед. н., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Шевченко О.О., лікар алергологічного відділення КУ ЗМБДКЛ №5.

Недельська Є.В., студентка 6 курсу медичного факультету ЗДМУ.

**Адреса для листування:**

Кузнєцова Олена Дмитрівна, м. Запорозжя, вул. Новгородська 27, КУ ЗМБДКЛ №5, каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Тел.: (061) 224 94 07.