

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.248-071.1:616-053.4
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11002>
ISSN – 2073-8137

АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ, ХАРАКТЕР СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Н. В. Малюжинская¹, О. В. Полякова¹, Н. А. Федько², А. С. Джанибекова²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

ALLERGIC HISTORY, THE NATURE AND THE LEVEL OF SENSITIZATION OF BIOMARKERS OF ALLERGIC INFLAMMATION IN PRESCHOOL CHILDREN WITH ASTHMA

Malyuzhinskaya N. V.¹, Polyakova O. V.¹, Fedko N. A.², Dzhanibekova A. S.²

¹ Volgograd State Medical University, Russia

² Stavropol State Medical University, Russia

Представлен анализ структуры тяжести, характера сенсibilизации и уровня биомаркеров аллергического воспаления у детей дошкольного возраста, страдающих бронхиальной астмой. Доказано, что при бронхиальной астме различной степени тяжести у детей дошкольного возраста имеются значимые различия по характеру клинического течения и уровню биомаркеров аллергического воспаления. Результаты исследования отражают целесообразность проведения комплексного анализа информативных маркеров при бронхиальной астме в качестве дополнительной информации для постановки диагноза и мониторинга активности аллергического воспаления нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, бронхиальная астма, характер сенсibilизации, биомаркеры аллергического воспаления

The article presents the analysis of the severity, sensibilization and biomarkers of allergic inflammation levels in preschool children with bronchial asthma. The reliable difference in the disease clinical course and levels of allergic inflammation biomarkers was revealed in bronchial asthma of different severity. The results highlight the feasibility of the complex analysis of informative markers of bronchial asthma in preschoolers to provide the supplementary information for diagnosis and monitoring of allergic inflammation of the lower respiratory tract.

Key words: preschool children, asthma, sensibilization, biomarkers of allergic inflammation

Гетерогенность бронхиальной астмы (БА) обуславливает целесообразность выделения различных её фенотипов [1, 9, 11]. Это связано с тем, что у детей с уже установленным диагнозом заболевание протекает разнообразно, сопровождается изменениями со стороны многих органов и систем [1, 4, 7]. Исследования последних лет доказали, что симптомы аллергии не должны рассматриваться как единственный маркер аллергического заболевания. Аллергическое воспаление и сенсibilизация могут длительно не проявляться клинически, но обязательно присутствуют, способствуя прогрессированию аллергических заболеваний [2, 5, 8].

К биологическим маркерам аллергического воспаления относятся цитокины, лейкотриены, простагландины, белковые субстанции гранулоцитов и тучных клеток, молекулы адгезии, уровень общего и специфических IgE [1, 2, 6, 10]. В период обострения БА повышается содержание вазоинтестинального пептида, норадреналина, кортизола, ацетилхолинэстеразы [3]. В клинической практике эти маркеры могут предоставить дополнительную информацию для постановки диагноза и мониторинга активности аллергического процесса [1, 5, 6, 10].

Цель работы: изучить особенности аллергологического анамнеза, сенсibilизации и уровней биомаркеров аллергического воспаления у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой.

Материал и методы. Работа выполнялась в два этапа. Первый этап выполнен в дизайне ретроспективного описательного исследования: проводился анализ 376 источников первичной документации пациентов от 3 до 5 лет с верифицированным диагнозом БА. Исследование проводилось в 8 детских поликлиниках и 2 детских стационарах. Средний возраст детей составил 3,9 (0,92) года.

На втором этапе работы определялся уровень маркеров аллергического воспаления (ИЛ-4, ИЛ-5, γ -IFN, sICAM-1) у 160 детей 3–6 лет с верифицированным диагнозом БА: 95 мальчиков (59,4 %) и 65 девочек (40,6 %). Средний возраст детей составил 3,9 (0,81) года. Определение уровня общего IgE, ИЛ-4, γ -ИФН в крови проводилось методом ИФА с помощью набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Определение концентрации sICAM-1 и ИЛ-5 в крови проводилось аналогичным методом с помощью лабораторных наборов «Bender MedSystems» (США). Уровень иммунологических показателей оценивали по

сравнению со значениями общего IgE, sICAM-1, ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-4/γ-INF у 20 детей контрольной группы.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере Celeron с использованием пакета программ «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 6.0» (StatSoft, USA). При нормальном распределении признака результаты представлялись в виде M(s), где M – среднее арифметическое значение, s – стандартное отклонение, для анализа использовался параметрический критерий Стьюдента. Для распределения, сильно отличающегося от нормального, рассчитывали медиану, верхний и нижний квартиль Me [Q1; Q3], сравнение групп по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Для анализа взаимосвязи двух количественных признаков, которые не являлись нормально распределенными, использовали непараметрический корреляционный метод Спирмена, рассчитывали коэффициент корреляции (ρ). Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение. В 98,4 % случаев была диагностирована atopическая форма БА. На долю неатопической БА приходилось всего 1,6 % (n=6). Частота встречаемости легкого течения БА составила 75,2 %, в том числе 3,7 % приходилось на долю легкого интермиттирующего течения и 71,5 % – легкого персистирующего. БА среднетяжелого течения встречалась в 18,1 % случаев, тяжелой – в 6,7 %. Соотношение доли больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой БА соответствовало данным, представленным в PRACTALL (2008) и GINA (2014), большинства европейских стран.

Наследственный аллергологический анамнез был отягощен у 246 (65,41 %) пациентов. У 74 (46,3 %) пациентов БА сочеталась с респираторными аллергиями у родителей, из них у 157 (41,8 %) детей родители имели БА. Необходимо отметить, что в группе детей с легким интермиттирующим течением БА значительно реже встречалась отягощенность наследственного анамнеза (p<0,05).

У 312 (82,3 %) детей, включенных в исследование, отмечались аллергические заболевания. Больше половины детей имели клинические проявления атопии в виде аллергического ринита (АР) (n=224) и atopического дерматита (АтД) (n=179). У 65 (17,3 %) пациентов имелось сочетание АР и АтД. Аллергический конъюнктивит встречался у 69 (18,4 %) детей, в 100 % случаев ему сопутствовал АР. Крапивница и ангионевротический отек отмечались у 7 (1,9 %) детей, лекарственная непереносимость – у 8 (2,1 %). По мере утяжеления заболевания увеличивается частота сопутствующей патологии (табл. 1).

Таблица 1

Структура сопутствующих аллергических заболеваний и состояний, %

Сопутствующие заболевания, %	Тяжесть астмы			
	легкая интермиттирующая	легкая персистирующая	среднетяжелая	тяжелая
Аллергический ринит	50,0 (n=7)	56,1 (n=151)	61,8 (n=42)	96,0 (n=24)
Аллергический конъюнктивит	28,6 (n=4)	14,1 (n=38)	17,6 (n=12)	60 (n=15)
Атопический дерматит	42,9 (n=6)	49,5 (n=133)	35,3 (n=24)	64 (n=16)
Крапивница/отек Квинке	7,1 (n=1)	1,9 (n=5)	2,9 (n=1)	0
Лекарственная аллергия	7,1 (n=1)	1,1 (n=3)	3,6 (n=2)	8 (n=2)
Всего	50,0 (n=7)	83,6 (n=225)	82,3 (n=56)	96,0 (n=24)

Уровень общего IgE был определен у 311 пациентов (82,7 %), повышенный уровень определялся у 249 детей (80,1 %). При легком течении БА содержание IgE было повышено у 191 пациента (81,0 %), при среднетяжелом – у 37 детей (69,8 %), при тяжелом – у 21 (80,1 %). Статистически значимых различий между группами не имелось (табл. 2).

Таблица 2

Уровни биомаркеров аллергического воспаления

Показатель	Здоровые дети Me [Q1; Q3]	Тяжесть астмы		
		легкая, n=283 Me [Q1; Q3]	среднетяжелая, n=68 Me [Q1; Q3]	тяжелая, n=25 Me [Q1; Q3]
Общий уровень IgE	26 [11; 33]	140 [66; 248,5]	100,4 [36,7; 280,2]	163 [81,2; 323]
		легкая, n=105 Me [Q1; Q3]	среднетяжелая, n=35 Me [Q1; Q3]	тяжелая, n=20 Me [Q1; Q3]
Общий уровень IgE	26 [11; 33]	293 [178; 381]	313 [115; 381]	280 [115; 350]
sICAM-1	151 [89; 185]	339 [258; 388]	368 [245,5; 399,5]	379 [245; 430]
ИЛ-4	71 [39; 81]	199 [132; 245]	255 [142,5; 372]*	305 [151; 372]**
ИЛ-5	35 [24; 60]	91 [70; 101]	68 [61; 101] ¹¹	111,5 [81; 131]**
γ-INF	53 [36; 64]	34 [25; 53]	33 [24,5; 54] ¹	22 [17; 33,8]**
ИЛ-4/γ-INF	1,35 [0,65; 2,26]	5,2 [2,5; 9,1]	5,2 [2,4; 13,5]	12,3 [5,5; 20,4] [#]

Примечание: статистическая значимость различий между 1 и 2 группами: * – p<0,05; статистическая значимость различий между 1 и 3 группами: # – p<0,05; ** – p<0,01; статистическая значимость различий между 2 и 3 группами: ¹ – p<0,05; ¹¹ – p<0,01.

При анализе характера сенсибилизации выяснили, что у 328 детей (87,2 %) имела место сенсибилизация к бытовым аллергенам, из них у 195 (59,5 %) имела пыльцевая сенсибилизация. У 272 пациентов (82,9 %) была выявлена сенсибилизация к пищевым аллергенам, у 42 (12,8 %) – только к пыльцевым аллергенам. Смешанный вид сенсибилизации (к пищевым, бытовым и пыльцевым аллергенам) имели 170 детей (51,8 %).

Наиболее частыми причинно-значимыми аэроаллергенами являлись: клещ домашней пыли и домашняя пыль, шерсть домашних животных, перхоть лошади, овсяница, ежа, полынь, костер, амброзия, береза, тимфеевка, лебеда. Часто встречалась пищевая сенсибилизация к белку куриного яйца, коровьего молока, пшеничной и гречневой муке, рису.

Среди детей со среднетяжелой БА чаще, чем с легкой, встречалась сенсибилизация к клещу домашней пыли и аллергену домашней пыли. У детей с легкой БА более часто наблюдалась сенсибилизация к эпидермальным аллергенам. В группе с тяжелой БА чаще встречалась сенсибилизация к бытовым и пищевым аллергенам, а из сопутствующей патологии – АР и АтД.

На втором этапе у всех 160 пациентов с БА в сыворотке крови было выявлено значительное повышение уровней маркеров аллергического воспаления: общего IgE, sICAM-1, ИЛ-5, ИЛ-4 (табл. 2).

При тяжелом и среднетяжелом течении БА определялся более высокий, чем при легком течении БА уровень ИЛ-5 и ИЛ-4 (p<0,01). Сывороточная концентра-

ция γ -IFN у всех пациентов с БА определялась ниже, чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень γ -IFN был самым низким при тяжелом течении БА. В этой же группе определялся наиболее низкий показатель ИЛ-4/ γ -IFN.

В группе детей с легкой формой БА была обнаружена корреляционная взаимосвязь между уровнем общего IgE и уровнями sICAM-1 ($\rho = 0,35$; $p < 0,001$), ИЛ-4 ($\rho = 0,57$; $p < 0,001$), ИЛ-5 ($\rho = 0,57$; $p < 0,01$), сывороточной концентрацией γ -IFN ($\rho = -0,3$; $p < 0,01$) и величиной индекса ИЛ-4/ γ -IFN ($\rho = 0,52$; $p < 0,001$). У детей со среднетяжелым течением БА уровень общего IgE также коррелировал с уровнями sICAM-1 ($\rho = 0,59$; $p < 0,001$), ИЛ-4 ($\rho = 0,56$; $p < 0,001$), ИЛ-5 ($\rho = 0,67$; $p < 0,01$), сывороточной концентрацией γ -IFN ($\rho = -0,36$; $p < 0,05$) и величиной индекса ИЛ-4/ γ -IFN ($\rho = 0,53$; $p < 0,001$). Высокая взаимосвязь определялась также в группе детей с тяжелым течением БА между уровнем общего IgE и уровнем sICAM-1 ($\rho = 0,71$; $p < 0,001$), ИЛ-4 ($\rho = 0,59$; $p < 0,01$), ИЛ-5 ($\rho = 0,79$; $p < 0,01$), сывороточной концентрацией γ -IFN ($\rho = -0,59$; $p < 0,01$) и величиной индекса ИЛ-4/ γ -IFN ($\rho = 0,58$; $p < 0,01$).

Заключение. Результаты исследования доказывают, что распределение пациентов по степени тяжести БА у детей раннего и дошкольного возраста не отли-

чается от такового в большинстве европейских стран. При среднетяжелом и тяжелом течении БА в 1,5 раза чаще наблюдается отягощенность наследственного аллергологического анамнеза по респираторной аллергии и наличие сопутствующих аллергических заболеваний (АР и АтД). При среднетяжелом и тяжелом течении БА спектр сенсibilизации у каждого отдельного ребенка шире, чем при легком течении, преимущественно за счет сенсibilизации к бытовому (клещ домашней пыли, домашняя пыль) и пищевым аллергенам (белок куриного яйца, коровье молоко, пшеничная и гречневая мука, рис).

Сывороточный уровень sICAM1, ИЛ-5 и ИЛ-4 у пациентов с БА выше, чем у здоровых детей. При тяжелом и среднетяжелом течении БА определяется более высокое, чем при легком течении БА, содержание в крови sICAM-1, ИЛ-5 и ИЛ-4. Определяется дисбаланс Th системы, проявляющийся повышением индекса ИЛ-4/ γ -IFN и снижением γ -IFN в зависимости от тяжести БА. Уровни общего IgE у детей с тяжелым, среднетяжелым и легким течением БА значимых различий не имеют. Отмечается корреляционная взаимосвязь уровней общего IgE с sICAM-1, ИЛ-4, ИЛ-5, сывороточной концентрации γ -IFN и величины индекса ИЛ-4/ γ -IFN при различной тяжести БА.

Литература

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: нац. программа. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва: Российское респираторное общество, 2012. – 182 с.
2. Гушин, И. С. Патогенез аллергического воспаления / И.С. Гушин // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 12–14.
3. Лебеденко, А. А. Нейрогуморальные аспекты обострения бронхиальной астмы у детей / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 36–39.
4. Лебеденко, А. А. Особенности вегетативного статуса у детей с бронхиальной астмой / А. А. Лебеденко, Т. Д. Тараканова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11–1. – С. 57–59.
5. Малюжинская, Н. В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики бронхиальной астмы у детей раннего возраста (фармакоэпидемиология, оценка базисной терапии, новые алгоритмы диагностики и лечения): дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.06: защищена 20.06.11 / Малюжинская Н. В. – Волгоград, 2011. – 420 с.

References

1. Bronkhialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika: nats. programma. Moskva: Rossyskoye respiratornoye obshchestvo, 2012. 182 p.
2. Gushchin I. S. *Rossyskaya rinologiya – Russian rhinology*. 1999;1:12-14.
3. Lebedenko A. A., Semernik O. E. *Pulmonologiya – Pulmonology*. 2013;5:36-39.
4. Lebedenko A. A., Tarakanova T. D. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental research*. 2011;11(1):57-59.
5. Maluzhinskaya N. V. *Optimizatsiya farmakoterapii i profilaktiki bronkhialnoy astmy u detey rannego vozrasta (farmakoepidemiologiya, otsenka bazisnoy terapii, novye algoritmy diagnostiki i lecheniya): dis. ... d-ra med. nauk. Volgograd, 2011. 420 p.*

Сведения об авторах:

Малюжинская Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета; тел.: 89023630215; e-mail: maluzginskaia@yandex.ru

Полякова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: +7(8442)544265; e-mail: olivpolyakova@gmail.com

Федько Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии; тел.: (8652)370693, 89283007373; e-mail: fedko_nataliya@mail.ru

Джанибекова Асият Сосланбековна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры; тел.: (8652)358188, 89282302963; e-mail: Asya-8686@yandex.ru

6. Просекова, Е. В. Динамика цитокинового профиля при аллергических заболеваниях у детей / Е. В. Просекова, В. В. Деркач, Т. Н. Шестовская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 20–22.
7. Сависко, А. А. Функциональное состояние миокарда и характер изменений вегетативной регуляции у подростков с бронхиальной астмой / А. А. Сависко, А. А. Лебеденко, Т. Д. Тараканова // Валеология. – 2011. – № 1. – С. 54–58.
8. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63. – P. 1–160.
9. Bacharier, L. B. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L. B. Bacharier, A. Boner, K. H. Carlsen [et al.] // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 5–35.
10. Diamant, Z. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis / Z. Diamant, J. D. Boot, E. Mantzouranis [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 23. – P. 468–481.
11. Global strategy for the diagnosis and management (update 2014): Global Initiative for Asthma (GINA). – URL: <http://www.ginasthma.org>; 2014.

6. Prosekova E. V., Derkach V. V., Shestovskaya T. N. *Tikhookeansky meditsinsky zhurnal – Pacific Medical Journal*. 2009;4:20-22.
7. Savisko A. A., Lebedenko A. A., Tarakanova T. D. *Valeologiya – Valeology*. 2011;1:54-58.
8. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy*. 2008;63:1-160.
9. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P. A., Frischer T. *Allergy*. 2008; 63(1):5-35.
10. Diamant Z., Boot J. D., Mantzouranis E., Flohr R., Sterk P. J. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010;23:468-481.
11. Global strategy for the diagnosis and management (update 2014): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org>; 2014.