

СТЕПЕН ТЕЖИНЕ АСТМЕ У ВЕЗИ С НАЈЧЕШЋИМ ИНХАЛАЦИОНИМ АЛЕРГЕНИМА КОД ДЕЦЕ

Снежана ЖИВАНОВИЋ, Радмила МИЛЕУСНИЋ-МИЛЕНОВИЋ,
Маја СЛАВКОВИЋ-ЈОВАНОВИЋ, Марија ЦОНИЋ

Дечја клиника, Клинички центар Ниш, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ

Већина астматичара су atopичари, тј. показују хиперсензитивност посредовану имуноглобулинима *E* (*IgE*) на инхалационе алергене. Изложеност и сензибилизација на алергене кућне прашине је добро познат фактор ризика за настанак астме код људи у различитим деловима света. Циљ наше студије је био одређивање нивоа укупних и специфичних *IgE* на најчешће инхалационе алергене унутрашње и спољашње средине, њихова идентификација и поређење средњих вредности са степеном тежине болести. Испитано је 64 деце с atopијском астмом. Укупни нивои *IgE* и специфични *IgE* на различите инхалационе алергене, као и њихове средње вредности били су већи код тежих облика астме (благе и средње тешке перзистентне), са статистичком значајношћу за укупни *IgE* и специфични *IgE* на *Dermatophagoides pteronyssinus* и буђ. Преваленција алергена унутрашње средине, пре свега алергена гриња и буђи, као фактора ризика за појаву астме и њено погоршање, намеће потребу боље едукације болесника, како би се избегли критични алергени и боље контролисала кућна средина.

Кључне речи: астма; сензибилизација; имуноглобулин *E*; гриње кућне прашине

УВОД

Алергени су пептиди (или хаптени) способни да покрену одговор имуноглобулина *E* (*IgE*) индивидуе, што је у вези с клиничким манифестацијама различитих болести (астме, ринитиса, риноконјунктивитиса и уртикарије). Најчешћи алергени су алергени гриња кућне прашине (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* и *Euroglyphus maynei*), полени (дрвећа, трава и корова), гљивице и буђи, алергени животиња (пса, мачке) и тзв. професионални алергени. На основу своје биохемијске природе, алергени се могу сврстати у више група: хидролитички и нехидролитички ензими, инхибитори ензима, транспортни протеини и регулациони протеини. Доказано је да алергени гриња повећавају пермеабилност дисајних путева, изазивају одвајање епителних ћелија, индукују ослобађање цитокина и експресију *ICAM-1* и класе *II* главног хистокомпатибилног комплекса (*HLA*) на епителним ћелијама [1].

Постоје квантитативне и квалитативне разлике инхалационих алергена у зависности од географског подручја, климатских услова, степена урбанизације и специфичних услова у кући, школи и на радном месту. Повећана изложеност алергенима средине доприноси како порасту преваленције астме, тако и настанку тежих облика астме. Од 60 до 80% деце и одраслих особа које болују од астме показују хиперсензитивност посредовану *IgE* на инхалационе алергене. Производња специфичних *IgE* на бројне алергене средине јесте фактор ризика за настанак акутног погоршања астме. Тежина хроничне астме и интензитет бронхијалне хиперреактивности (БХР) су у корелацији са степеном сензитивности на алергене унутрашње средине. Главна улога антитела *IgE* класе *I* и структурна основа њихових интеракција са специфичним високоафинитетним (*FcεRI*) и нискоафинитетним (*FcεRII*) рецепторима у реакцијама не-

посредне и одложене хиперсензитивности јесу предмет проучавања бројних студија у последњих 30 година.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био одређивање укупних и специфичних *IgE* на инхалационе алергене из окружења (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, буђ и полен траве), идентификација релевантних алергена и поређење њихових средњих вредности са степеном тежине астме, односно стицање информација о врстама и преваленцији појединих алергена у нашој средини.

МЕТОД РАДА

У студију су укључена 64 болесника узраста од шест до 15 година (39 дечака и 25 девојчица) с atopијском астмом. Дијагноза астме је постављена на основу анамнестичких података (три или више реверзibilних криза бронхоопструкције), позитивне личне и породичне анамнезе у смислу алергијских болести (екцема, ринитиса, астме), као и резултата „прик“ (*prick*) теста на најчешће инхалационе алергене и тестова функције плућа. Процена степена тежине астме вршена је према смерницама глобалне стратегије за лечење и превенцију астме из 1995. године. Сви испитаници су сврстани у три групе: групу *I* чинио је 41 болесник с интермитентном астмом, групу *II* чинило је 17 болесника са благом перзистентном астмом, а групу *III* шест болесника са средње тешком перзистентном астмом.

Укупни и специфични *IgE* на инхалационе алергене (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, буђ и полен траве) одређивани су приме-

ном RAST метода (*Pharmacia Diagnostica*), док је статистичка обрада података урађена помоћу Студентовог *t*-теста.

РЕЗУЛТАТИ

Интермитентна астма (група I) дијагностикована је код 41 детета (64,06%) – 28 дечака (68,29%), просечног узраста од 7,64 године, и 13 девојчица (31,70%), просечног узраста од 6,61 године. У овој групи је средња вредност укупних IgE била 226,32 IU/ml, специфичних IgE на *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) 36,71 kU/l, на *Dermatophagoides pharinae* (DF) 11,37 kU/l, на буђ 0,49 kU/l, а на полен траве (ПТ) 4,23 kU/l. Блага перзистентна астма (група II) дијагностикована је код 17 испитаника (26,56%) – 10 дечака (58,82%), просечног узраста од 7,51 године, и седам девојчица (41,17%), просечног узраста од 10,64 године. У овој групи деце средња вредност укупних IgE била је 489,76 IU/l, а специфичних IgE на DP 78,64 kU/l, на DF 25,57 kU/l, на буђ 0,53 kU/l и на ПТ 0,53 kU/l. Средње тешка перзистентна астма (група III) дијагностикована је код шесторо деце (9,37%) – једног дечака (16,66%) узраста од 7,11 година и пет девојчица (83,33%), просечног узраста од 9,24 године. Средња вредност укупних IgE била је 556,36 IU/ml, док су специфични IgE на DP били 153 kU/l, на DF 28,85 kU/l, на буђ 3,16 kU/l и на ПТ 0,43 kU/l (Табела 1).

Код перзистентних облика астме вредности укупних IgE су биле значајно веће у поређењу с интермитентном астмом ($p < 0,001$), док су средње вредности IgE на DP биле статистички значајно веће код деце с перзистентним облицима астме ($p < 0,001$). Вредности IgE на DF, иако су повећане код тежих облика астме, нису показивале статистичку значајност при поређењу појединих група. Значајна је идентификација хиперсензитивности на ову врсту гриња на нашем подручју, за коју се доскора веровало да је типична за подручје Америке, али не и Европе. Новија истраживања су показала да се обе врсте гриња могу наћи и у Европи, те да је њихова концентрација различита у разним географским подручјима. Варијације у концентрацији гриња могу се уочити и уну-

тар једног стана. Код наших испитаника је забележена полисензибилизација на обе врсте гриња, с тим да је једна увек била доминантна. Код деце са средње тешком перзистентном астмом забележени су статистички значајно виши нивои IgE на буђ ($p < 0,005$) у односу на децу с интермитентном и благом перзистентном астмом. Код ове испитиване групе деце нивои укупних IgE на полене трава нису показали изразито високе вредности као што је случај с грињама. Повећане вредности су забележене код деце с интермитентном астмом ($p < 0,005$). Између благе перзистентне и средње тешке перзистентне астме постоји статистичка значајност разлике за све упоређиване параметре ($p < 0,01$) изузев IgE на DF.

ДИСКУСИЈА

Сензибилизација на алергене кућне средине је фактор ризика за настанак астме, како код деце, тако и код одраслих особа. У лонгитудиналној студији на Новом Зеланду Сирс (*Sears*) и сарадници [2] су утврдили да су код деце од рођења до 13. године сензибилизација на алергене гриња кућне средине и алергене мачке високо значајни независни фактори ризика за појаву симптома астме и бронхијалне хиперреактивности. Такође, велики број деце у овој студији био је сензибилян на полене трава, али се ово није показало и као фактор ризика за настанак астме. У нашем истраживању забележене су највеће вредности укупних IgE на полене трава код деце с интермитентном астмом, што је био резултат који се није очекивао. Ови налази се могу довести у везу са сезоном цветања у време испитивања. Резултати других истраживања показују да је сензибилизација на алергене кућне средине, али не и на полен, снажан фактор ризика за настанак астме [3, 4]. У нашој студији се код скоро све деце јавила полисензибилизација, а у свим испитиваним групама је доказан висок степен сензибилизације на алергене гриња: *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) и *Dermatophagoides farinae* (DF) (I – 64,06%; II – 26,56%; III – 9,37%). Вредности специфичних IgE на DP и DF су биле велике, а њихова вредност се повећавала са степеном тежине астме.

ТАБЕЛА 1. Средње вредности укупних и специфичних IgE у односу на степен тежине астме.

TABLE 1. Average levels of total and specific IgE in relation to asthma severity.

Тежина астме Asthma severity	Број болесника (%) Number of patients (%)	Укупни IgE (IU/ml) Total IgE (IU/ml)	Специфични IgE (kU/l) Specific IgE (kU/l)			
			<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>	Буђ Mould	Полен траве Grass pollen
Интермитентна Intermittent	41 (64.06)	226.32	36.71	11.37	0.49	4.23***
Блага перзистентна Mild persistence	17 (26.56)	489.76*	78.64**	25.57	0.53***	0.53
Средње тешка перзистентна Mid-heavy persistence	6 (9.37)	556.36*	153**	28.85	3.16***	0.43

* $p < 0,001$ (укупни IgE / интермитентна и блага перзистентна)

** $p < 0,001$ (IgE – DP / интермитентна и блага перзистентна)

*** $p < 0,005$; $p < 0,01$ (за све поређене параметре изузев за DF између благе и средње тешке перзистентне астме)

* $p < 0,001$ (total IgE / intermittent and mild persistence)

** $p < 0,001$ (IgE-DP / intermittent and mild persistence)

*** $p < 0,005$; $p < 0,01$ (for all compared parameters except for DF between mild and mid-heavily persistent asthma)

Разлика између интермитентне и средње тешке перзистентне астме постојала је за укупне *IgE* ($p < 0,01$) и *IgE* на *DP* ($p < 0,001$) и буђ ($p < 0,005$).

Резултати проспективне кохортне студије спроведене у Немачкој (*German Multicentre Allergy Study*) показали су удруженост између сензибилизације на алергене гриња кућне средине и алергене мачке и појаве отежаног дисања, тј. стварања шума у грлу и грудима, шиштања, шкрипања (енгл. *wheezing*), са значајношћу од треће године. Код сензибилизације деце је забележена већа бронхијална хиперреактивност у седмој години. Алергени кућне средине су у вези са специфичном сензибилизацијом у узрасту од три и седам година. Није постојала веза између дозе и одговора на рано излагање алергенима и дијагнозе астме коју је поставио доктор, шума у грудима приликом дисања у претходних 12 месеци или било када [5, 6]. Резултати су често интригантни и различити када је у питању ефекат ране изложености алергенима паса. Неке студије доказују да је изложеност алергенима паса у раном детињству удружена са касном специфичном *IgE* сензибилизацијом, док друге указују на њихов протективни ефекат. Изложеност алергенима мачке може такође водити специфичном *IgE* одговору. Веома висока концентрација алергена мачке може модификовати *Th2* одговор и усмерити га ка толеранцији (која се одликује производњом *IgG* и *IgG4* антитела, а без *IgE*). Резултат овога је смањена сензибилизација на алергене мачке упркос високој изложености овим алергенима [7, 8]. Недостатак нашег рада је у томе што 2000. године нисмо били у могућности да код наших испитаника одредимо специфичне *IgE* на алергене пса и мачке.

Многе врсте гриња су извори алергена који код генетски предиспонираних особа доводе до сензибилизације и изазивају алергијске реакције. Најчешће гриње у кућама су *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* и *Euroglyphus maynei* (фамилија *Pyroglyphidae*). У подручјима с умереном климом доминантне су *DP* и *DF*, а у тропским деловима света *Blomia tropicalis*. *DP* и *DF* се налазе у кућама у влажним регионима. Њихова густина зависи од региона до региона, али и у самој кући. Веровало се да је *DF* уобичајена врста у Северној Америци, а *DP* у Европи. Ова тврдња потиче од Ентомолошког америчког удружења из доба када још није било правих сазнања о прецизној дистрибуцији гриња. Данас је познато да се обе врсте гриња налазе како у Америци, тако и у Европи [9]. Није изненађујуће да и код наше популације постоји сензибилизација на алергене *DP* и *DF*, с нешто нижим нивоима специфичних *IgE* на *DF*. Прецизним мерењима могла би се тачније утврдити врста и количина алергена гриња у кућама, школама и на радним местима, што је у развijenим земљама чест предмет истраживања.

Утицај интензитета сензибилизације на гриње је директно повезан с излагањем алергенима, док се конверзија од сензибилизације ка несензибилизацији може јавити у срединама с ниским нивоом алергена. Такође, тежина астме је у вези с излагањем различитим алергенима. Тежина астме изражена бронхијалном хиперреактивношћу (БХР), форсираним експираторним волуменом у првој секунди (*FEV₁*)

и варијабилношћу вршног експиријумског протока (*PEF*) код особа осетљивих на алергене гриња је у корелацији с нивоом алергена у њиховом кревету. Веза између изложености алергенима и симптома астме код сензибилних особа је сложена; код неких болесника се јављају симптоми на веома мале концентрације алергена, док су за друге потребне значајно веће дозе алергена. На основу ових сазнања, свакако, намеће се и логичан пут лечења астме. Прва мера превенције јесте уклањање различитих алергена, под условом да су они идентификовани. Многе студије су доказале ефикасност редукције алергена код болесника који су боравили у срединама с малом концентрацијом гриња. Ниво гриња се драстично смањује на надморској висини већој од 1.500 метара, као и при малој влажности. Код холандске деце с астмом која су сензибилна на гриње запажено је да се бронхијална хиперреактивност смањила када су боравила у средини без гриња (Давос, Швајцарска). Слични резултати су добијени код деце која су боравила у кућама за одмор у Мисурина, на надморској висини од 1.756 метара. Код ове деце значајно су смањени: хистамински одговор из базофилних леукоцита изазван алергеном, ниво специфичних *IgE* на гриње и бронхијална хиперреактивност испитана метахолином [10]. Студија спроведена у Енглеској на 625 деце од рођења до узраста од пет и по година није показала линеарну везу између ране изложености алергенима и индукције респираторних алергија, већ да се ризик за сензибилизацију *IgE* и астму повећава и при изложености ниским нивоима алергена, чему доприноси атопија код родитеља. Ово истраживање указује на важност интеракција између гена и фактора средине у развоју атопије и астме, док је смањена изложеност алергенима кућне средине од значаја за смањење инциденције алергијских болести у детињству [11].

ЗАКЉУЧАК

Наша студија је показала да деца с тежим обликом астме имају и већи степен сензибилизације на алергене кућне средине (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* и буђ). У нашој средини је идентификована гриња *Dermatophagoides farinae*, за коју се дуго веровало да је типична за америчко подручје. Како деца у раном узрасту значајан део дана проводе у кући или дечјем окружењу, могућности за развој сензибилизације на ове гриње су, свакако, веће. Због тога се намеће потреба преиспитивања услова становања, адекватне едукације родитеља и деце ради избегавања алергена или свођења контакта с алергенима на најмању меру, што је битан предуслов боље контроле болести, смањења броја симптома и примене лекова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thompson PJ. Unique role of allergens and epithelium in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:110-6.
2. Sears MR, Herbison GP, Holdway MD, et al. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the

- development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 19: 419-24.
3. Shibasaki M, Hori T, Shimzu T, et al. Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren. *Ann Allergy* 1990; 65:489-95.
 4. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:579-88.
 5. Whan U, Lau S, Bergman R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:763-9.
 6. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000; 356:392-7.
 7. Custovic A, Murray SC. The Effect of allergen exposure in early childhood on the development of atopy. *Current Allergy Asthma Report* 2002; 2:417-23.
 8. Platts-Mills AET. The role of allergens in the induction of asthma. *Current Allergy Asthma Report* 2002; 2:175-80.
 9. Arlian GL, Morgan SM, Neal SJ. Dust mite allergens: ecology and distribution. *Current Allergy Asthma Report* 2002; 2:401-11.
 10. Custovic A, Simpson A, Champan DM, Woodcock A. Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders. *Thorax* 1998; 53:63-72.
 11. Cullinan P, MacNaill SJ, Harris JM, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004; 59:855-61.

ASTHMA SEVERITY IN RELATION TO ALLERGENIC RISK FACTORS IN CHILDHOOD

Snežana ŽIVANOVIĆ, Radmila MILEUSNIĆ-MILENOVIĆ, Maja SLAVKOVIĆ-JOVANOVIĆ, Marija CONIĆ

Paediatric Clinic, Clinical Centre, Niš

ABSTRACT

The majority of asthmatic patients are atopic – that is to say, they exhibit IgE-mediated sensitivity to common inhalant allergens. Exposure and sensitisation to allergens from the house-dust mite has been established as an important risk factor in asthma in most parts of the world. The aim of our study was to assess total IgE and specific IgE on airborne allergens (*Dermatophagoides pteronyssinus* – DP, *Dermatophagoides farinae* – DF, mould, and grass pollen) in relation to asthma severity. The study involved 64 children with atopic asthma. Statistical significance was present between groups of intermittent and moderately persistent asthma for IgE and specific IgE on DP

and moulds. In mild and moderate asthma, statistically significant differences were present for all parameters except for DF.

Key words: asthma; sensitisation; immunoglobulin E; house-dust mite

Snežana ŽIVANOVIĆ
Dečja klinika
Klinički centar Niš
Bulevar dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš
Tel: 018 234 190
E-mail: zsneza@yahoo.com

* Рад је саопштен на Конгресу Удружења алерголога и клиничких имунолога Србије и Црне Горе септембра 2004. у Нишкој Бањи.