



УДК 616.056.3-002.7-071.1-053.2

О. Д. Кузнєцова, С. М. Недельська

Інформативність анамнестичних даних у дітей із сезонними проявами грибової алергії*Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** сезонна алергія, бронхіальна астма, діти, діагностика.

З метою пошуку шляхів оптимізації діагностики сезонної алергії грибової етіології здійснили клініко-анамнестичне дослідження 154 дітей, які хворі на сезонні прояви алергічного риніту з або/без супутньої бронхіальної астми. Виконали анкетування з обчисленням чутливості (S), специфічності (Sp), прогностичної значущості негативного (-PV) і позитивного (+PV) результатів кожного з анамнестичних показників і відношення шансів (OR), а також побудували регресійну модель найбільш інформативних запитань. Встановили, що прогностична модель грибової алергії включає такі запитання: наявність симптомів протягом теплого періоду року (навесні, влітку та восени), наявність в оселі плісняви, яка помітна неозброєним оком, наявність симптомів при контакті з прілим листям. Вони характеризуються оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності (Se=47,8%, Sp=89,7%) із площею під операційною кривою AUC=0,75. Це дало змогу сформулювати анкету анамнезу, що містить найбільш інформативні запитання, сприяючи підвищенню її прогностичної значущості та удосконаленню діагностики грибової алергії.

Информативность анамнестических данных у детей с сезонными проявлениями грибковой аллергии

Е. Д. Кузнєцова, С. Н. Недельська

С целью поиска путей оптимизации диагностики сезонной аллергии грибковой этиологии выполнили клинико-анамнестическое исследование 154 детей с сезонными проявлениями аллергического ринита с или без сопутствующей бронхиальной астмы. Проведено анкетирование с вычислением чувствительности (S), специфичности (Sp), прогностической значимости положительного (+PV) и отрицательного результатов (-PV), отношения шансов, а также построена регрессионная модель, куда вошли наиболее информативные вопросы. Установлено, что прогностическая модель грибковой аллергии включает такие вопросы: наличие симптомов на протяжении теплого периода времени (весна, лето, осень), наличие видимой невооруженным глазом плесени в жилище, появление симптомов при контакте с прелыми листьями. Они обладают оптимальным соотношением чувствительности, специфичности (Se=47,8%, Sp=89,7%) с площадью под операционной кривой AUC=0,75. Это позволяет сформировать анкету, включающую наиболее информативные вопросы, что обуславливает повышение ее прогностической значимости и усовершенствование диагностики грибковой аллергии.

Ключевые слова: сезонная аллергия, бронхиальная астма, дети, диагностика.*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 75–78***Informativeness of anamnestic data in children with seasonal symptoms of mold allergy**

O. D. Kuznietsova, S. M. Nedelska

Aim. The results of clinical, anamnestic study of 154 children with seasonal symptoms of allergic rhinitis and/or bronchial asthma are declared in this article. Methods and results. Questionnaire survey was done with further estimation of sensitivity (S), specificity (Sp), positive and negative prognostic values (\pm PV), odds ratio (OR) for each question. The regression model was built (ROC-curve) which includes most informative parameters. It was revealed that such questions as presence of symptoms during warm time of year (spring-summer-autumn), presence of visible mold in dwelling, appearance of symptoms after contact with fallen leaves – entered the prognostic model of mold allergy.

Conclusion. They have optimal sensitivity and specificity (Se=47,8%, Sp=89,7%) with area under ROC-curve AUC=0,75.

Key words: Seasonal Allergy, Asthma, Child, Diagnosis.*Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 75–78*

Для Південного регіону України вельми значущими є сезонні алергени: пилок рослин, переважно смітників трави (амброзія, цикламен, полин, лобода), та спори мікроскопічних грибів (зокрема, *Alternaria* і *Cladosporium*). Тому клінічні прояви сезонної алергії (СА) пов'язують з особливостями поширення рослин і грибів і концентрацією їхнього пилку/спор у довкіллі протягом року. Так, при бронхіальній астмі (БА), що викликана гіперчутливістю до *Alternaria* і *Cladosporium*, напади частішають у період утворення спор (березень – листопад), особливо наприкінці літа [6]. А. Лірієс (2002) описує персистуючі симптоми алергічного риніту (АР) із сезонними загостреннями при алергії до *Alternaria* і відзначає, що закладеність носа і супутній кашель є основними симптомами алергії до мікроміцетів [8]. Діти з позитивними IgE до грибків мали складніші прояви респіраторної алергії влітку і восени, часті й тривалі

загострення [9]. Цілорічні симптоми риніту в дітей при гіперчутливості до *Alternaria* та інших сезонних грибків пояснюються спороутворенням у ґрунті, тому на невеликій висоті від землі концентрація спор висока [2].

Диференційна діагностика пилкової та грибової гіперчутливості у структурі СА доволі складна, а дані фахової літератури з цього питання поодинокі. Відомо, що при алергії до сезонних грибів хворі не повідомляють про припинення симптомів полінозу в період між пиленням трав'яних рослин і амброзії. Крім того, співіснування в повітрі пилку і грибів у літньо-осінній період підсилює та пролонгує сезонну симптоматику [10].

Часто в пацієнтів із грибовою алергією відзначають непереносимість пива, квасу, солоних огірків, сирів із цвільлю, кисломолочних продуктів. Інколи харчові симптоми передують респіраторним [4].

© О. Д. Кузнєцова, С. М. Недельська, 2015



Грибкову алергію можна припустити, коли стан хворого погіршується в приміщеннях із кондиціонерами, при ранньовесняних і осінніх роботах у саду (контакт із прілим листям). «Синдром танення снігу» і «новорічний синдром» також, як правило, пов'язані з проявами ГА [2].

У фаховій літературі є відомості щодо загострення сезонних симптомів після грози та зливи, що, на наш погляд, є дуже важливим у клініко-анамнестичному аспекті. Так, кількість госпіталізацій з приводу загострення БА майже у 10 разів підвищується саме у грозові дні та відразу після них. Таку залежність спостерігають влітку та восени. Учені пов'язують це з мікроскопічними алергенними частинками, котрі вивільняються зі спор та/або пилку під час дощу під впливом коливань атмосферного тиску [3,7].

Незважаючи на те, що докладний аналіз анамнезу пацієнтів з алергопатологією є одним із найважливіших і першорядних заходів діагностики алергії, пов'язати виникнення симптомів і контакт із певним видом спор неможливо.

Мета роботи

Оптимізувати діагностику сезонної алергії грибкової етіології на підставі поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних.

Пацієнти і методи дослідження

Дизайн дослідження – ретроспективний аналіз чинників СА. Обстежили 154 пацієнтів, які хворі на сезонні прояви АР з або без супутньої БА віком від 4 до 17 років (середній вік – 12,3±0,27), котрі проживали у Запоріжжі. Усім дітям виконали шкірне алерготестування (прик, внутрішньошкірне та патч-методами) і детальний збір анамнезу. За результатами шкірного алерготестування пацієнтів поділили на 2 групи: 1 (основна) – 100 дітей із сезонними проявами алергії з наявністю гіперчутливості до пилкових і грибкових алергенів; 2 група (порівняння) – 54 дитини із СА, які мали тільки пилкову сенситизацію. Серед них 35 (68,6%) пацієнтів страждали на сезонні прояви БА.

Під час збору анамнезу особливу увагу приділяли таким запитанням:

1. Симптоми бронхіальної астми/алергічного риніту виникають навесні, влітку, восени?
2. У який місяць симптоми проявляються максимально?
3. Чи зменшуються симптоми після дощу в літньо-осінній період?
4. Чи виникають симптоми після контакту з прілим листям (робота в саду, гра в парку) навесні/восени?
5. Чи отримує Ваша дитина курси інгаляційних кортикостероїдів (беклазон, фліксотид, серетид)?
6. Скільки місяців на рік Ваша дитина користується інгаляційними кортикостероїдами?
7. Як останнім часом змінилась доза кортикостероїдів?
8. Яка причина зміни дози?
9. Чи отримувала дитина курси специфічної алергенвакцинації пилковими алергенами?
10. Скільки курсів специфічної алергенвакцинації одержувала дитина?
11. На Ваш погляд, чи є ефект від специфічної імунотерапії?

12. Чи є у Вашій оселі килими, домашні тварини, рослини?

13. Чи виникають симптоми алергії при ГРВІ на тлі антибіотикотерапії?

14. Чи виникають симптоми алергії після споживання сирів, виробів із дріжджового тіста, квасу, джемів, соків, квашених овочів, безалкогольних напоїв, а також вина, пива, шампанського (за винятком харчової алергії)?

15. Чи є у Вашій оселі запах вологості (суб'єктивно) або ознаки видимого цвілевого зростання?

Вірогідність відмінностей частоти кожної бінарної ознаки анамнестичного запитання (відповіді «так» або «ні») у групах хворих визначали за критерієм χ^2 . Значущою (вірогідною) вважали відмінність вибірок із вірогідністю похибки (p), що не перевищує 5% ($p < 0,05$).

Визначали чутливість (S), специфічність (Sp), прогностичну значущість негативного (-PV) і позитивного (+PV) результатів кожного з анамнестичних показників і відношення шансів (OR) за формулами:

$$S = a/a+c;$$

$$Sp = d/b+d;$$

$$+PV = a/a+b;$$

$$-PV = c/c+d;$$

$$OR = a/b+c/d;$$

$$DE = (S+Sp)/2,$$

де a – абсолютна кількість дітей, які мають грибкову гіперчутливість, із наявністю цього чинника; b – абсолютна кількість дітей без грибкової гіперчутливості з наявністю чинника; c – абсолютна кількість дітей, які мають грибкову гіперчутливість, із відсутністю чинника; d – абсолютна кількість дітей без грибкової гіперчутливості та за відсутності чинника [1].

Для розробки критеріїв діагностики грибкової алергії застосовували бінарну логістичну регресію та ROC-аналіз із визначенням найбільш інформативних анамнестичних запитань і встановленням точки відсікання «cut off» з оптимальними показниками чутливості та специфічності [11]. Як потенційні предиктори розглянули якісні ознаки – відповідь «так» чи «ні» на запитання анкети.

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 наведено значущість анамнезу в диференційній діагностиці видів гіперчутливості.

Виявили, що у групі дітей із наявністю пилково-грибкової гіперчутливості (ПГГ) (1 група) вірогідно частіше сезонні симптоми турбують протягом усього теплого періоду року (з квітня-травня до жовтня включно) із загостренням у вологу погоду, після дощу та при грі в парку, на дачній ділянці восени та навесні. Важливими виявились запитання щодо виникнення проявів АР та БА під час перебування в нежилому, складському, підвальному приміщеннях. В основній групі пацієнтів позитивні відповіді на ці запитання трапляються вірогідно частіше, ніж у групі з ізольованою пилковою гіперчутливістю (ПГ) (2 група), що зумовлює високу специфічність і прогностичну цінність позитивних відповідей на наведені запитання ($Sp=88-96,2\%$, $+PV=86-90\%$) і низьку ймовірність хибнопозитивних відповідей.



Таблиця 1

Інформативність анамнестичних даних у діагностиці сезонної алергії з пилково-грибковою гіперчутливістю

Дані анамнезу	Поширеність серед дітей 1 групи (n=100) абс. (%)	Поширеність серед дітей 2 групи (n=54) абс. (%)	p	Sp	+PV	-PV	OR
Наявність симптомів протягом теплого періоду року	49 (49%)	9 (16,7%)	<0,01	83,3	84,5	53,1	5,6
Загострення симптомів у вологу погоду	42 (42%)	14 (26%)	<0,01	74	75	59	4,45
Загострення симптомів у спекотну погоду	64 (64%)	31 (57,4%)	0,064	43	67	61	3,67
Загострення симптомів у холодну погоду	21 (21%)	7 (13%)	>0,05	87	75	63	4,68
Загострення симптомів після дощу	40 (40%)	11 (20,3%)	0,016	80	78,4	58,3	5
Загострення симптомів при контакті з прілим листям	53 (53%)	11 (20,3%)	<0,01	80	82,8	52,2	5
Виникнення симптомів у нежилу приміщенні	18 (18%)	2 (3,7%)	<0,01	96,2	90	61	10,5
Виникнення симптомів у підвальному приміщенні	33 (33%)	6 (11,1%)	<0,01	88	84,6	58,2	6,9
Виникнення симптомів у складському приміщенні	23 (23%)	3 (5,6%)	<0,01	94,4	88,5	66	9,1
Виникнення симптомів у бані	5 (5%)	0	>0,05	100	100	63,7	-
Виникнення симптомів у басейні	2 (2%)	0	>0,05	100	100	65	-
Виникнення симптомів у лісі	14 (14%)	9 (16,7%)	>0,05	83	61	65,6	3,5
Виникнення симптомів біля водоймищ	8 (8%)	2 (3,7%)	0,08	96	80	63,9	5,7
Виникнення симптомів при вживанні певних продуктів	13 (13%)	1 (1,85%)	0,004	98	93	62,1	14,6
Загострення симптомів після ГРВІ	37 (37%)	17 (31,5%)	>0,05	69	69	63	3,9
Загострення у приміщенні з кондиціонерами	5 (5%)	1 (1,85%)	>0,05	98	83,3	64,2	6,8
Відмінний ефект АСІТ	0	7 (33,3%)	<0,01	87	100	68	2,1
Поганий ефект АСІТ рослинними алергенами	9 (18,7%)	0	<0,05	100	100	62,8	-

Примітки: Sp – специфічність; +PV – прогностичне значення позитивного результату; -PV – прогностичне значення негативного результату; OR – відношення шансів.

Відношення шансів наявності супутньої ГГ у пацієнта при спостереженні симптомів після вживання продуктів, у виробництві яких використовують мікроміцети, є найвищим і становить 14,6 ($p < 0,05$). Лише 1 дитина ($p < 0,05$) з групи порівняння дала позитивну відповідь на це запитання.

Серед 48 пацієнтів 1 групи, які отримували АСІТ рослинними алергенами у період міжсезоння, жоден не відзначив (суб'єктивно) її відмінний ефект. У 2 групі серед 21 дитини такий результат виявили у 33,3% випадків ($p < 0,05$). Відсутність будь-яких позитивних змін відзначили 18,7% дітей основної групи та жоден із пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$). Встановили кореляційний зв'язок між наявністю ГГ та поганим ефектом АСІТ ($r = +0,3$, $p < 0,05$). Відзначимо, що останнє запитання має 100% специфічність і прогностичну цінність позитивного результату.

Найвищий рівень правильної перекласифікації спостережень отримали для такого рівняння бінарної логістичної регресії:

$$\beta = -0,781 + 1,545 * P_1 + 2,12 * P_2 + 1,542 * P_3,$$

де -0,781 – вільний член (β_0);

P_1 – наявність симптомів протягом теплого періоду року (навесні, влітку та восени);

P_2 – наявність в оселі плісняви, яку помітно неозброєним оком;

P_3 – наявність симптомів при контакті з прілим листям.

Вірогідність належності пацієнта до першої градації ознаки (наявність грибкової алергії або PRED1) визначається за формулою $PRED1 = 1 / (1 + EXP(-\beta))$, а вірогідність належності до другої (відсутність грибкової алергії або PRED2) – за формулою $PRED2 = 1 - PRED1$.

На підставі ROC-аналізу встановили, що значення $\beta \geq 0,76$ є критерієм діагностики грибкової алергії ($Se = 47,8\%$, $Sp = 89,7\%$).

Точність діагностики (Concordant) становила 76,7%, що вказує на високу відповідність отриманої моделі і реальних даних. Значення показника площі під характеристичною операційною кривою $AUC = 0,75$ відповідає градації «добре» за міжнародною експертною шкалою (Zweig M.H., Campbell G., 1993) оцінювання якості прогностичних моделей та обґрунтовує доцільність використання цієї моделі в рутинній клінічній практиці для ідентифікації пацієнтів із високим ризиком наявності грибкової алергії.

Висновки

Результати дали змогу сформулювати анкету анамнезу, яка містить найбільш інформативні запитання, сприяючи підвищенню її прогностичної значущості та удосконаленню діагностики грибкової алергії у дітей із сезонними БА/АР.

Список літератури

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ Статистика) / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
2. Alternaria spores at different heights from the ground / B.M. Bergamini, S. Grillenzoni, A.D. Andreoni et al. // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – №7. – P. 746–752.
3. Atkinson R.W. Temporal associations between daily counts of fungal spores and asthma exacerbations / R.W. Atkinson, D.P. Strachan // Occupational and Environmental Medicine. – 2006. – Vol. 63. – P. 580–590.
4. Birgit Simon-Nobbe The Spectrum of Fungal Allergy / B. Simon-Nobbe, U. Denk, V. Pöll, et al. // Int. Arch. Allergy Immunology. – 2008. – Vol. 145. – P. 58–86.



5. The medical effects of mold exposure / R.K. Bush, J.M. Portnoy, A. Saxon et al. // *J. Allergy Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 117. – P. 326–333.
6. García-Marcos L. Seasons and other factors affecting the quality of life of asthmatic children / L. García-Marcos, C. Arvajal Urueña, E. Escribano Montaner, et al. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 17. – №4. – P. 249–256.
7. Grundstein A. Meteorological Mechanisms Explaining Thunderstorm-Related Asthma / A. Grundstein, St. Ebel Sarnat // *Geography Compass*. – 2008. – Vol. 3. – №1. – P. 45–63.
8. Lipiec A. Alternaria sensitization in patients with allergic rhinitis / A. Lipiec, B. Samolinski // *Materials of the congress of the Europ. Academy of allergology and clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 57. – P. 288.
9. Fungal and other spore counts as predictors of admissions for asthma in the Trent region / R. Newson, D. Strachan, J. Corden, W. Millington // *Occupational and Environmental Medicine*. – 2000. – Vol. 57. – P. 786–792.
10. Optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective / R.S. Walls, R.J. Hedde, T.L.K. Mimi et al. // *Med. J. of Australia*. – 2005. – Vol. 182. – №1. – P. 28–33.
11. Fan J. Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves / S. Upadhye, A. Worster // *Can J Emerg Med*. – 2006. – Vol. 8(1). – P. 19–20.
3. Atkinson, R. W., & Strachan, D. P. (2006) Temporal associations between daily counts of fungal spores and asthma exacerbations. *Occupational and Environmental Medicine*, 63, 580–590. doi: 10.1136/oem.2005.024448.
4. Simon-Nobbe, B., Denk, U., Pöll, V., Rid, R., & Breitenbach, M. (2008) Birgit Simon-Nobbe The Spectrum of Fungal Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunology*, 145, 58–86.
5. Bush, R. K., Portnoy, J. M., Saxon, A., Terr, A. I., & Wood, R. A. (2006) The medical effects of mold exposure. *J. Allergy Clinical Immunology*, 117, 326–333. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.001>.
6. García-Marcos, L., Carvajal Urueña, I., Escribano Montaner, A., Fernández Benítez, M., García de la Rubia, S., et al. (2007) Seasons and other factors affecting the quality of life of asthmatic children. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 17(4), 249–256.
7. Grundstein, A., & Ebel Sarnat, St. (2008) Meteorological Mechanisms Explaining Thunderstorm-Related Asthma. *Geography Compass*, 3(1), 45–63. doi: 10.1111/j.1749-8198.2008.00195.x.
8. Lipiec, A. & Samolinski, B. (2002) Alternaria sensitization in patients with allergic rhinitis. *Materials of the congress of the Europ. Academy of allergology and clinical Immunology*, 57, 288.
9. Newson, R., Strachan, D., Corden, J., & Millington, W. (2000) Fungal and other spore counts as predictors of admissions for asthma in the Trent region. *Occupational and Environmental Medicine*, 57, 786–792.
10. Walls, R. S., Hedde, R. J., Mimi, T.L.K., et al. (2005) Optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective. *Med. J. of Australia*, 182(1), 28–33.
11. Fan, J., Upadhye, S., Worster, A. (2006) Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *Can J Emerg Med*, 8(1), 19–20.

References

1. Rebrova, O. Yu. (2006) Statisticheskij analiz medicinskih dannyh (primeneniye paketa prikladnykh programm Statistica) [Statistical analysis of medical data (application software package stats)]. M.: Media Sfera. – 312 s.
2. Bergamini, B. M., Grillenzoni, S., Andreoni, A. D. Natali, P, Ranzi, A, & Bertolani, MF. (2004). Alternaria spores at different heights from the ground. *Allergy*, 59(7), 746–752.

Відомості про авторів:

Кузнєцова О.Д., к. мед. н., асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: e.kuznetsova.dm@gmail.com.

Недельська С.М., д. мед. н., професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Кузнєцова Е.Д., к. мед. н., ассистент каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: e.kuznetsova.dm@gmail.com.

Недельская С.Н., д. мед. н., профессор, зав. каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Kuznetsova O.D., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: e.kuznetsova.dm@gmail.com.

Nedelska S.N., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 03.12.2014 г.