



## Сенсибилизация К Грибковым Аллергенам У Пациентов С Респираторной Аллергией

1. И. С. Разикова,
2. Н. П. Айдарова
3. В. Ф. Байбекова
4. Н. Д. Дустбабаева
5. Ш. Б. Ишмухамедова
6. С. С. Шорустамова

Received 2<sup>nd</sup> Nov 2022,  
Accepted 3<sup>rd</sup> Dec 2022,  
Online 19<sup>th</sup> Jan 2023

<sup>1,2</sup> Республиканский научно-специализированный аллергологический центр, Ташкент, Узбекистан

<sup>3,4</sup> Центр повышения профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

<sup>5,6</sup> Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

**Key words:** грибковые аллергены, грибковая сенсибилизация, респираторная аллергия, *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata* (tenuis).

**Abstract:** Актуальность. В Узбекистане широко распространена аллергия на плесневые грибы. Сенсибилизация к различным аллергенам грибов обнаруживается у многих пациентов с атопией. Несмотря на относительно сухой климат в весенне-летний период у пациентов диагностировалась грибковая сенсибилизация, что может быть связано с нерациональным и бесконтрольным применением антибактериальных препаратов.

Цель. Установить чувствительность к наиболее распространенным видам плесневых грибов и определить с помощью диагностики *in vitro* наличие сенсибилизации к *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata* (tenuis) посредством иммуноферментного анализа и компонентной диагностики чипами MADx.

Материалы и методы. В обследование включен 31 пациент с бронхиальной астмой в возрасте 5-35 лет. Сенсибилизация к микстам грибковых аллергенов, содержащих *Alternaria alternata*, *Aspergillus sp.*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*, у всех пациентов доказана посредством диагностики *in vitro*. Кроме того, все пациенты тестированы с помощью «MADx» на наличие аллергенспецифических IgE к отдельным грибковым аллергенам: Pen ch, Cla h8 *Cladosporium herbarum*, Cla h *Cladosporium herbarum*, Asp f 1 *Aspergillus fumigatus* Asp f 3 *Aspergillus fumigatus*, Asp f 4 *Aspergillus fumigatus*, Asp f 6 *Aspergillus fumigatus*, Alt a 1 *Alternaria alternate*, Alt a 6 *Alternaria alternata*.

Результаты. Все обследованные пациенты имели повышенный уровень sIgE к *Alternaria alternata*. Из них 21 (67,7%) пациентов проявили чувствительность только к *Alternaria alternata*. У 6 (19,4%) пациентов выявлена сенсibilизация к *Penicillium notatum*, у 3 (9,7 %) - к *Cladosporium herbarum* и у 1 (3,2%) - к *Aspergillus fumigatus*.

Выводы. *Alternaria alternata* чаще других видов плесневых грибов вызывает сенсibilизацию у пациентов с респираторной аллергией в Узбекистане. Компонентная алергодиагностика с использованием Alt a1 - главного алергена плесени - дает полное доказательство видоспецифической сенсibilизации к *Alternaria alternata*.

**Введение:** Повсеместное распространение различных видов плесневых грибов в природе и высокая насыщенность воздуха их спорами приводит к неизбежному контакту последних с органами дыхания человека [12]. По частоте встречаемости в атмосферном воздухе на первом месте грибы рода *Cladosporium*, на втором месте — *Penicillium*, *Aspergillus*, на третьем — *Alternaria*, *Rhizopus*, *Fusarium* [13]. В воздухе помещений картина иная. В составе домашней пыли находят грибы 15 родов, в основном плесневые. Чаще встречается *Penicillium*, реже *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*. При уборке помещений количество грибов в воздухе увеличивается в 2 раза. Возможно, столь широкий контакт человека с грибами объясняет высокую распространенность микотической сенсibilизации у больных. Ее доля при аллергических заболеваниях составляет 20—29 % [14].

Плесневые грибы а также их споры могут вызывать респираторные и кожные проявления у сенсibilизированных пациентов и быть фактором риска развития бронхиальной астмы (БА) [15]. Распространенность грибковой аллергии, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 10% в популяции и от 5 до 20% среди сенсibilизированных пациентов. По данным исследования, в 16 европейских странах общие показатели сенсibilизации к *Alternaria alternata* составляют 11,9%, к *Cladosporium herbarum* — 5,8%, с самой высокой распространенностью в Великобритании, Ирландии, Северной Европе [16].

Бронхиальная астма (БА) является глобальной медицинской проблемой. Это связано с высокой распространенностью, риском смерти, значительной стоимостью лечения и выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов и их близких. Тяжелая неконтролируемая БА наиболее сложна и наименее предсказуема в своем течении. Сегодня одним из ведущих патогенетических механизмов возникновения и тяжелого течения БА считают сенсibilизацию. В настоящее время у пациентов с БА возросла встречаемость поливалентной сенсibilизации к бактериальным, пищевым и грибковым алергенам, что клинически выражается неконтролируемым течением заболевания и уменьшением эффективности базисной лекарственной терапии [1, 5, 6].

Необходимо отметить, что в настоящее время известно более 500 видов грибов, способных сенсibilизировать человека, не приводя к развитию микоза. Это могут быть как грибы-сапрофиты, так и грибы-паразиты. Грибы являются обязательным компонентом вдыхаемого человеком воздуха: они есть как в бытовой пыли, так и в уличной. Контакт с грибами может вызывать три состояния: носительство, инвазию и/или аллергическое заболевание. Микогенная БА может развиваться по типу атопической или инфекционно-зависимой, когда обострение связано с периодическим поступлением антигена в организм, в том числе и в связи с эндогенной сенсibilизацией, обусловленной локальной легочной или экстрапульмональной инфекцией.

Колонизация грибами слизистой оболочки дыхательных путей, а тем более грибковая инфицированность, приводит к нарастанию проявлений обструктивного синдрома и

прогрессированию БА. Микогенная БА отличается тяжелым течением и часто необходимостью применения системных и ингаляционных кортикостероидов. С другой стороны длительное применение глюкокортикостероидов может способствовать развитию микотической инфекции, которая способна дополнительно усилить клинические проявления микогенной аллергии. Лечение же грибковой инфекции позитивно влияет на течение астмы [8-10].

Наиболее значимыми для БА являются грибы рода:

1. *Penicillium* (один из первых грибов, для которых доказана этиологическая роль при БА);
2. *Alternaria* (с гиперчувствительностью к нему ассоциируется тяжелая и фатальная БА);
3. *Aspergillus* (параллельно с БА может протекать бронхолегочный аспергиллез);
4. *Fusarium* (по данным некоторых исследователей является наиболее частой причиной сенсибилизации), а также - *Cladosporium*, *Candida* и другие.

Недостаточно изученным сегодня остается вопрос частоты и характера грибковой сенсибилизации у больных БА с различной степенью контроля для совершенствования диагностики и лечения этого заболевания.

**Цель исследования.** Установить чувствительность к наиболее распространенным видам плесневых грибов и определить с помощью диагностики *in vitro* наличие сенсибилизации к *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata* (*tenuis*) посредством иммуноферментного анализа и компонентной диагностики чипами MADx.

**Материалы и методы.** Обследовано 31 пациент с бронхиальной астмой в возрасте от 5 до 35 лет. Диагноз БА, определение ее степени тяжести и контроля проводили на основании критериев GINA, 2011. Пациентам было проведено стандартное клиничко-лабораторное, функциональное, рентгенологическое и аллергологическое обследование. Аллергологическое исследование включало в себя: сбор анамнеза, определение общего IgE тест-системы «Monobyte» производства США; аллерген-специфические IgE определяли с помощью тест систем «Алкор Био» производства России к грибковым аллергенам (*Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium chrysog.*, *Cladosporium herbarum*, *Mucor pusillus*).

При этом уровни содержания Ig определялись в диапазонах: уровень 0 – от 0 до 0,35 Кед/л; уровень I – от 0,35 до 1 Кед/л; уровень II – от 1,0 до 3,5 Кед/л; уровень III – от 3,5 до 17,5 Кед/л; уровень IV – от 17,5 до 50 Кед/л.

### Результаты:

Признаки грибковой сенсибилизации были выявлены у 31 пациента. В анамнезе у большинства больных (77% от всех больных с установленной грибковой аллергией) присутствует длительная грибковая экспозиция – это проживание с детского или юношеского возраста на первом этаже, в сыром, полуподвальном помещении, старом деревянном доме или в квартире с плесенью (в ванной комнате, на кухне и т.д.). У некоторых пациентов (24% в нашем исследовании) вероятным источником сенсибилизации являлись условия работы – сырое помещение, постоянно работающие кондиционеры или профессионально вредные факторы.

У 48% больных имелась наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями (БА, аллергический ринит, рецидивирующая крапивница, атопический дерматит). Причем БА чаще дебютировала спустя годы после улучшения жилищных условий или условий работы, а до клинических проявлений астмы обследуемые пациенты отмечали частые простудные заболевания, периодические бронхиты. У больных БА с сенсибилизацией к грибкам в 92,4% был

отмечен неоднократный или длительный прием антибактериальных препаратов. Большинство пациентов (74,2%) указывали на провокацию приступов затрудненного дыхания при употреблении продуктов брожения: пива, шампанского и вина. Менее четкая реакция отмечалась на употребление плесневых продуктов (старого хлеба, изделия из сдобного теста, нестандартных фруктов и овощей, определенных сортов сыра и т.д.), хотя при строгом соблюдении соответствующей диеты заболевание протекало более благоприятно.

По мнению ряда авторов, иммунный ответ к аллергенам грибов протекает преимущественно по немедленному типу при участии специфических IgE-антител, а повышение их уровня наблюдается у большинства больных БА [1, 7].

В нашем исследовании значимость аллергии к грибам была подтверждена выявлением антител IgE к *Alternaria tenuis* у 86,8%, *Aspergillus fumigatus* – у 68,9%, *Cladosporium herbarum* – у 41 %, *Penicillium chrysogenum* – у 90,6%, и *Mucor pusillus* – у 92,4% больных БА.

При этом у 13 пациентов аллергия к грибам сочеталась с грибковым инфицированием. Грибковая сенсибилизация сопровождалась значительным повышением уровня общего IgE: более 1000 кЕ/л у 49,8%, от 500 до 1000 – у 37,6% пациентов.

Наиболее распространенными грибами, играющими роль бытовых аэроаллергенов, являются *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*. Механизмы патогенного воздействия плесневых грибов в процессе возникновения и прогрессирования БА связаны, так же как и механизмы патогенного воздействия вирусов и бактерий, с формированием измененных чувствительности и реактивности бронхов. Для *Alternaria*, *Aspergillus*, являющихся как бытовыми, так и внешними аллергенами, доказана роль фактора риска возникновения неконтролируемой БА [4, 7].

В нашем исследовании у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА сенсибилизация к *Aspergillus fumigatus* по IgE превышала в 2 раза; к *Penicillium chrysogenum* в 2,6 раза.

Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов и авторы проводили анализ триггерных факторов, способствующих тяжелому течению астмы и плохому контролю за ней. Для пациентов с атопической БА характерной является выраженная полиаллергия к бытовым, бактериальным, пыльцевым и грибковым аллергенам. Несвоевременная диагностика полиаллергии и отсутствие элиминации являются причиной стероидозависимости у 1/4 стероидозависимых больных БА. Сенсибилизация к грибковому аллергену *Alternaria* ассоциируется с очень тяжелой и фатальной астмой [4].

У обследуемых нами больных имелась средняя сенсибилизация по IgE к широкому ряду бытовых (домашняя пыль, шерсть кошки, перо подушки), и пыльцевых (береза, рожь, райграс, орешник полынь, солянка, лебеда, тимopheевка, лисохвост, рожь, мятлик) аллергенов.

Различными исследователями получены очень отличающиеся данные, характеризующие частоту выделения из мокроты грибов и специфической грибковой сенсибилизации [3-6].

Так, С.В. Царев в своем исследовании установил, что пациенты с БА отмечают сенсибилизацию к грибам *Aspergillus* в 29%, к *Penicillium* – 41% и к *Alternaria* 50%. Причем у больных БА с сенсибилизацией к грибам отмечалось преобладание среднетяжелых и тяжелых форм болезни. Автором были выявлены клинко-аллергологические варианты течения БА с грибковой сенсибилизацией: сенсибилизация без инфицирования, сенсибилизация с сопутствующим микозом и астматическая триада с грибковой сенсибилизацией [5].

В исследовании В.Я. Гармаш и Г.В. Селиванова у 2/3 больных БА в содержимом бронхов были обнаружены грибы рода *Candida* в количестве, значительно превышающем норму. У 1/3

пациентов, несмотря на отсутствие клинических признаков кандидозной инфекции, длительное время сохранялись высокие титры антител к *Candida*. По мнению авторов, именно у этих больных назначение антибиотиков даже в сравнительно небольших дозах и на короткий срок ведет к развитию кандидоза и более тяжелому течению БА [3].

Характерным признаком грибковой сенсibilизации является реакция на прием различных антибиотиков – это либо ухудшение дыхания, либо отсутствие положительного эффекта от приема антибиотиков (кроме случаев совместного применения с кортикостероидной терапией). Такая реакция встречалась у 79,6% обследуемых нами пациентов БА, причем в основном это были больные с неконтролируемым течением заболевания.

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных литературных данных и собственных наблюдений позволяет говорить о следующих клинических особенностях БА с грибковой сенсibilизацией [1, 3-5, 9-11]:

- 1) в анамнезе у пациентов часто встречаются указания на проживание с детского и юношеского возраста на первом этаже дома, в сыром полу-подвальном помещении, старом деревянном доме, в квартире с наличием плесени;
- 2) у больных может иметь место отягощенный профессиональный анамнез (работники сельского хозяйства, библиотекари, аптекари, микробиологи и работники производств, где в технологических процессах применяются грибы: производство сыров, шампанского, некоторых вин, кормовых добавок и т.д.), работа в сыром помещении с работающими кондиционерами;
- 3) до развития клинических проявлений БА у пациентов отмечались частые респираторные инфекции, рецидивирующие бронхиты, частое лечение антибиотиками;
- 4) обострения БА также часто возникают при посещении сырых помещений, подвалов, овощехранилищ, архивов с документами, библиотек, бассейнов, осеннего леса, где отмечается высокая концентрация спор плесневых грибов;
- 5) при сенсibilизации к грибам рода *Candida* обострения БА могут возникать при употреблении в пищу продуктов, содержащих грибы (сыры с плесенью, пиво, шампанское, вина, изделия из сдобного теста);
- 6) для таких больных характерно тяжелое течение БА с частыми рецидивами и короткими ремиссиями, нередкими летальными исходами, частыми случаями госпитализации;
- 7) часто БА сочетается с грибковыми поражениями кожи, ногтей, волос у пациентов с атопией, системными микозами у лиц с иммунодефицитными состояниями;
- 8) грибковая сенсibilизация часто ассоциируется с аспириновой астмой и сочетается с аллергическим ринитом, атопическим дерматитом;
- 9) у пациентов часто отмечается эозинофилия мокроты, крови и повышение уровня общего IgE;
- 10) длительное применение глюкокортикостероидов может способствовать развитию микотической инфекции, которая способна дополнительно усилить клинические проявления микогенной аллергии.

#### **Выводы:**

1. Грибковая сенсibilизация является довольно характерным признаком у пациентов БА с различной степенью контроля.
2. Для этиологической диагностики обострения БА и тяжелого неконтролируемого течения заболевания информативным является определение специфических грибковых IgE, что

позволит уточнить характер сенсибилизации и провести адекватное лечение у этой группы пациентов.

3. Очевидна необходимость дальнейшего изучения роли грибковой инфекции в развитии и прогрессировании БА.

Полученные при этом данные откроют новые перспективы для повышения эффективности лечения больных БА.

### Литература

1. Аак О. В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсибилизации // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7. – №2. – С. 12-16.
2. Батурин В.А., Тельбух В.П., Колодийчук Е.В., Малашенкова Т.Е., Позднякова О.Ю. Преимущество диагностики «In vitro» пищевой аллергии // Российский аллергологический журнал. – 2013. - № 2 - С. 32-33.
3. Гармаш В. Я., Селиванова Г. В. Грибы рода Кандида и специфическая сенсибилизация при бронхиальной астме //Сб. науч. трудов ЛенГИДУВ им. С.М. Кирова. – Л-д, 1982. – С. 76-78.
4. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика /Под ред. Федосеева Г. Б., Трофимова В. И., Петровой М. А. –СПб: Нордмедиздат, 2011. – С.287-289.
5. Огородова Л. М. Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 69-74.
6. Позднякова О. Ю., Батурин В. А. Особенности пищевой, бактериальной и микогенной сенсибилизации у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой //Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2 – С. 235-236.
7. Соболев А. В. Микогенная аллергия (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика//Аллергология. Частная аллергология / А. В. Соболев, Н. В. Васильева. – СПб.: Нордмедиздат, 2001. –Т. 2. – С. 200-211.
8. Царев С. В. Роль различных триггерных факторов у больных бронхиальной астмой с грибковой сенсибилизацией //Современная микология в России. – 2008. – Т. 2. Материалы 2-го Съезда микологов России. – С. 503-504.
9. Bavgbek S. Sensitization to Alternaria and Cladosporium in patients with respiratory allergy and outdoor counts of mold spores in Ankara atmosphere, Turkey [Text] //J. Asthma. – 2006. –Vol. 43 (6). – P. 421–426.
10. Bowyer P., Fraczek M., Denning D.W. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues // BMC Genomics. – 2006. – Vol.7. – P. 251-265.
11. Walters R., Annunziata K., Castillo G. Is asthma a sorted out disease? Results of a European survey. EAACI Congress. – 2009.
12. Zukiewicz-Sobczak W. The role of fungi in allergic diseases. Postepy Dermatol Alergol. 2013;30(1):42–45. DOI: 10.5114/pdia.2013.33377

13. Twaroch T.E., Curin M., Valenta R. et al. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2015;7(3):205–220. DOI: 10.4168/aair.2015.7.3.205.
14. Калинина Н. В., Апульцина И. Д., Власенко С. Ю. Клиника и диагностика различных вариантов течения грибковой сенсибилизации у больных бронхиальной астмой //Пульмонология. – 2022. – №. 3. – С. 21-24.
15. Мазоха К. С. и др. Актуальные вопросы грибковой сенсибилизации: аэробιοлогические аспекты //Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5. – №. 1. – С. 4-9.
16. Heinzerling L., Frew A., Bindslev-Jensen C. et. al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe-a survey from the GALEN network. *Allergy.* 2005;60:1287–1300. DOI: 10.1111/j.1398- 9995.2005.00895.x.

