

## РОЛЬ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*В.В. Храмов, Р.Х. Бурнашева, Р.С. Фассахов*

*Кафедра аллергологии (зав. — проф. Р.С. Фассахов) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования, отделение аллергологии городской клинической больницы № 7 (главрач — Г.М. Сафин), г. Казань*

Бронхиальная астма как наиболее распространенное аллергическое заболевание привлекает внимание многих исследователей. Интерес представляют изучение этиологических факторов, особенностей клинического течения, а также разработка новых методов диагностики и лечения данной патологии. Новые технологические процессы в промышленности и сельском хозяйстве и возрастающее в связи с этим загрязнение окружающей среды привели к тому, что влиянию аллергенов стало подвергаться большое число людей, а само воздействие стало массивным, частым и продолжительным [3]. Не утратили своего значения в формировании аллергозов и природные аллергены (пыльца растений, частицы домашней пыли, споры грибов и др.). Установлено, что в общем комплексе аллергенов атмосферного воздуха плесневые грибы наряду с растительной пылью занимают доминирующее положение [4]. Несмотря на большое разнообразие их видов, к наиболее часто встречающимся и важным в аллергенном отношении относятся грибы рода *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* [1, 8, 9, 11].

С целью изучения влияния грибкового загрязнения окружающей среды на структуру и течение бронхиальной астмы с сенсибилизацией к спорам плесени нами были проведены аэромикологические исследования атмосферного воздуха в г.Казани с мая 1989 по апрель 1990 г. Установлено, что в течение всего года в атмосферном воздухе присутствуют споры непатогенных плесневых грибов. Высеивались 10 родов грибов: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhysopus*, *Fusarium*, *Chaetomium*, *Monilinia*, *Trichoderma*,

причем 90% всех колоний представляли грибы рода *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*. Общее количество спор колебалось от 128 до 7034 в 1 м<sup>3</sup> воздуха.

По результатам исследований нами были выделены сезонные виды плесени — *Cladosporium* (июнь-сентябрь) и *Alternaria* (май-сентябрь), а также круглогодичные — *Aspergillus* и *Penicillium*. Обращало на себя внимание большое разнообразие видов грибов рода *Aspergillus* (*nidulans*, *clavatus*, *niger*, *orisiae*) и *Penicillium* (*rugulosum*, *glau-cum*).

Полученные нами результаты анализа качественного состава микофлоры совпадают с данными других авторов, однако определены различия в количественном составе, которые необходимо учитывать при изучении особенностей клинического течения грибковой бронхиальной астмы.

Важным источником спор грибов являются домашняя пыль и пыль в различных производственных помещениях [1, 21]. Содержание спор в воздухе закрытых помещений повышается при снижении инсоляции и зависит от температуры и влажности, концентрации углекислого газа и кислорода. Концентрация спор повышается при деревянной облицовке помещений и декоративном озеленении [13]. В сырых домах с земляным полом встречаемость всех видов грибов выше, чем в вентилируемых домах с бетонным полом [19]. Источниками спор грибов часто являются душевые и ванны комнаты [13]. Количество спор в воздухе закрытых помещений превосходит таковое в открытом воздушном пространстве, хотя по качественному составу заметной разницы не выявлено [15]. Другие авторы указывают на

отсутствие корреляций между содержанием спор грибов в атмосферном воздухе и контаминацией их в закрытых помещениях [17]. Видовой же состав домашней пыли более разнообразен по сравнению с уличной [15].

Наиболее высокие концентрации спор грибов были обнаружены в квартирах больных с подтвержденной сенсibilизацией к плесневым грибам ( $546,1 \pm 99,6$  в  $1 \text{ м}^3$  воздуха и  $1775,1 \pm 585,3$  колоний в 1 г пыли). Количество спор в квартирах у здоровых лиц составляло  $203,2 \pm 25,6$  в  $1 \text{ м}^3$  воздуха и  $587,0 \pm 91,2$  колоний в 1 г пыли ( $P < 0,002$  и  $P < 0,05$  соответственно). Качественный состав микофлоры, высеваемой в квартирах больных, был более разнообразным по сравнению с таковым в атмосферном воздухе. Наряду с грибами, идентичными высеваемым из атмосферного воздуха, встречались также грибы рода *Neigrospora* и *Candida*. Шире был видовой состав некоторых родов микромицетов. Значительно чаще, чем в атмосферном воздухе, выявлялись представители родов *Mucor* и *Physopus*. В микофлоре, высеваемой в квартирах здоровых лиц, по сравнению с таковой в квартирах больных бронхиальной астмой наиболее часто присутствовали представители *Penicillium* (в 100% случаев), *Aspergillus* (в 81%), *Alternaria* (в 57%), *Cladosporium*, *Physopus*, *Mucor* (в 32%).

Полученные результаты, позволившие составить календарь спорообразования в г.Казани, указывают на большое разнообразие родов и видов грибов, что может быть использовано при разработке новых аллергенных препаратов, а повышенная обсемененность плесневыми грибами в квартирах больных может рассматриваться как фактор риска развития грибковой бронхиальной астмы.

Клинический раздел работы выполнен на базе аллергологического отделения 7-й городской больницы г.Казани. Обследованы 276 больных, страдающих бронхиальной астмой. Сенсibilизация к плесневым грибам установлена у 106 (38,4%) больных. Анализ анамнестических данных позволил выделить ряд осо-

бенностей, на которые следует обращать внимание при расспросе больных с подозрением на грибковую аллергию. Обращала на себя внимание зависимость обострений бронхиальной астмы от пребывания больных в местах с повышенной обсемененностью плесневыми грибами: подвальных, полуподвальных помещениях, старых деревянных домах, ванных комнатах, погребах, теплицах, дачных домиках. У части больных определялся отчетливо выраженный сезонный характер течения заболевания — в летне-осенний период, превышающий период поллинии. У больных с круглогодичными симптомами обострения наступали в помещениях с повышенной концентрацией спор микромицетов. Характерной особенностью является связь обострений грибковой бронхиальной астмы с метеорологическими факторами: неблагоприятное влияние на больных оказывали повышенная влажность воздуха в сочетании с теплой погодой, что связано с повышенной споруляцией плесени. Приступы удушья возникали от употребления продуктов, в технологии изготовления которых применяются грибки: сыр, пиво и др.

Характерен аллергологический анамнез: 62,3% всех реакций на лекарственные препараты, отмеченных у больных грибковой бронхиальной астмой, были вызваны антибиотиками, прежде всего пенициллинового ряда. Наряду с кожными проявлениями (дерматиты, крапивница), как правило, отмечалась и обструкция бронхов. Более чем у 1/3 больных бронхиальной астмой с сенсibilизацией к плесневым грибам были выявлены аллергозы верхних дыхательных путей и глаз (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит), у 25,5% — сопутствующие неаллергические заболевания, в частности микозы различной локализации (в контрольной группе — у 7,5%). Из микозных очагов очень часто высеваются плесневые грибы и продукты их жизнедеятельности, которые вызывают и поддерживают сенсibilизацию [7]. Таким образом, грибковые заболевания можно рассматривать как фактор риска развития грибковой аллергии.

Другим фактором риска возникновения сенсibilизации к плесневым грибам является длительный контакт с большим количеством спор плесневых грибов на производстве (теплицы, мелькомбинаты, льнокомбинаты, овощехранилища) либо в собственных квартирах.

При проведении кожного тестирования с грибковыми аллергенами в 89% всех проб реакции выявлялись через 15—20 минут после постановки. Изолированные отсроченные реакции встречались не более чем в 11% случаев. Переход немедленных кожных реакций в отсроченные и замедленные происходил при интенсивности кожных реакций не менее 2+, что согласуется с данными других авторов [5, 6].

Проведенная серия исследований показала возможность развития ложноположительных результатов при кожном тестировании с грибковыми аллергенами, а также зависимость частоты развития отсроченных реакций от дозы вводимого аллергена, что подтверждают данные других авторов.

Органные реакции при проведении кожного тестирования и положительные провокационные тесты с грибковыми аллергенами наблюдались у пациентов с различной интенсивностью кожных реакций, хотя доля положительных ответов со стороны “шокового” органа возрастала с увеличением интенсивности кожных проб. Полученные результаты позволяют не согласиться с существующей оценкой специфичности кожных реакций в зависимости от их интенсивности [12]. На самом деле интенсивность кожных реакций обусловлена чувствительностью кожи к биологически активным веществам, прежде всего к гистамину, и не исключается, что даже слабоположительные кожные реакции с грибковыми аллергенами могут обладать специфичностью [12].

При проведении провокационных тестов немедленный ответ бронхов в 100% случаев совпадал с положительными немедленными кожными реакциями. Отсроченный ответ бронхов мог возникнуть как у больных с отрицательными кожными реакциями отсроченно-

го типа, так и у больных с положительными пробами.

Изучение содержания общего и специфического IgE в сыворотке крови больных, у которых при кожном тестировании с грибковыми аллергенами возникали положительные реакции, показали, что специфические IgE при тестировании обнаружены к *Penicillium* в 6,7% случаев, *Aspergillus* — в 3,3%, *Mucor* — в 3,3%, *Alternaria* — в 13,3%, *Cladosporium* — в 16,7%, причем во всех исследованиях их уровень не превышал 2-й класс. Значительно чаще специфические IgE-антитела выявлялись методом ИФА: к *Alternaria tenuis* — в 40,2% случаев, *Physopus nigricans* — в 34,2%, *Aspergillus flavus* — в 29,2%, *Cladosporium herbarm* — в 44,4%, *Mucor* — в 30,8%, *Penicillium* — в 29,2%, что можно объяснить использованием в тест-системах для ИФА отечественных аллергенов. У больных с положительными провокационными пробами специфические IgE-антитела встречались чаще, в частности к *Alternaria tenuis* — в 73,7% случаев. Однако в 14,2% случаев специфические IgE-антитела были найдены в сыворотках крови больных, у которых при специфической диагностике не отмечалось положительных кожных и провокационных тестов, что не исключает возможности и ложноположительных результатов при исследовании IgE методом ИФА.

Таким образом, при проведении специфической диагностики с аллергенами плесневых грибов для правильного выявления этиологического фактора необходим анализ совокупности диагностических тестов. Аллергию к плесневым грибам можно считать доказанной при совпадении данных анамнеза, положительных кожных проб с наличием “органных” реакций (или) положительных провокационных тестов с грибковыми аллергенами. Дополнительным подтверждением диагноза является обнаружение в сыворотке крови больных специфических IgE-антител.

Одной из задач наших исследований являлось изучение клинико-иммунологических особенностей грибковой брон-

хиальной астмы. По результатам комплексного обследования 106 больных с подтвержденной грибковой сенсибилизацией составили основную группу. 40 больных, страдающих atopической бронхиальной астмой с неустановленной грибковой аллергией, — 1-ю контрольную группу, а 20 здоровых добровольцев — 2-ю контрольную. Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания.

Одним из факторов риска развития аллергии вообще и грибковой аллергии в частности является наследственность: отмечена высокая заболеваемость аллергическими заболеваниями среди кровных родственников как в основной (44,3%), так и в 1-й контрольной группе (40%). Больные с отягощенной наследственностью по восходящей линии заболевали бронхиальной астмой достоверно раньше, чем больные без отягощенной наследственности (17,3±3,2 лет и 24,2±2,6 лет соответственно;  $P < 0,05$ ).

Сопоставление клинической картины заболевания с количественным и качественным содержанием микроорганизмов в атмосферном воздухе позволило выделить 3 типа течения грибковой бронхиальной астмы:

*1. Сезонный тип течения.* Время с апреля-мая до сентября-октября совпадает с сезоном споруляции грибов родов *Alternaria*, *Cladosporium*. При специфической диагностике обнаруживалась повышенная чувствительность к указанным аллергенам. Всего с данным типом течения выявлено 33 (31,1%) человека с установленной грибковой аллергией.

*2. Круглогодичный тип течения.* Симптоматика отмечалась в течение всего года. Данный тип течения был определен у 32 (30,2%) больных. У всех имело место неблагоприятное “микологическое окружение”. При специфической диагностике наблюдалась сенсибилизация к аллергенам *Rhysopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*.

*3. Круглогодичный тип течения с ухудшением состояния здоровья больных с апреля-мая до сентября-октября.* У больных определялась сочетанная сенсибилизация к аллергенам как “внутридо-

машних” (*Rhysopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*), так и “сезонных” (*Alternaria*, *Cladosporium*) грибов. Выделенные нами модели течения грибковой бронхиальной астмы совпали с данными других авторов и были подтверждены результатами не только специфической диагностики, но и аэромикологических исследований [2].

Обращал на себя внимание тот факт, что у 11 больных с симптоматикой в течение года выявлялась сенсибилизация лишь к *Alternaria tenuis*. При изучении микологического состава воздуха в квартирах в зимнее время данный представитель плесени был выделен в 7 квартирах. Это позволяет предположить, что *Alternaria tenuis* в определенных условиях может размножаться в квартирах и вызывать симптомы заболевания в течение всего года. Наши данные противоречат однозначной оценке некоторыми авторами грибов рода *Alternaria* как “уличной” плесени [18].

Изолированная сенсибилизация к плесневым грибам встречается относительно редко — у 42 (39,6%) больных, чаще сочетаясь с сенсибилизацией к другим аэроаллергенам (домашняя пыль, пыльца и т.д.).

Одной из задач наших исследований являлась разработка метода специфической иммунотерапии аллергенами плесневых грибов больных бронхиальной астмой. Учитывая наиболее частую встречаемость сенсибилизации к *Alternaria tenuis* у больных с аллергией к плесневым грибам, а также указания большинства авторов на важную роль данного рода в развитии грибковой бронхиальной астмы, мы остановили свой выбор на данном представителе плесеней для разработки метода специфической иммунотерапии [14, 18].

Иммунотерапия была использована у 26 больных с аллергией к *Alternaria tenuis*. В соответствии с выделенными типами течения нами были апробированы 2 схемы иммунотерапии — предсезонная и круглогодичная. Результаты иммунотерапии, оцененной в баллах, оказались достоверно лучшими, чем полученные в результате проведения не-

специфического лечения ( $2,7 \pm 0,2$  и  $1,85 \pm 0,23$  соответственно;  $P < 0,01$ ).

В процессе иммунотерапии обнаружено достоверное снижение кожной и бронхиальной чувствительности к аллергену, а также содержания общего IgE, что подтвердило данные других исследователей [10, 13, 16, 19, 21]. Современное назначение специфической иммунотерапии позволяет улучшить результаты лечения больных грибковой бронхиальной астмой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Общая аллергология: Руководство для врачей. — М., 1978.
2. Беклемишев Н.Д. Труды НИИЭМ и инфекционных болезней. — Алма-Ата, 1989.
3. Величковский Б.Т.// Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 1. — С. 28—33.
4. Власенко С.Ю., Лебедин Ю.С.//Иммунология. — 1996. — № 4. — С. 39—41.
5. Доценко Э.А., Новиков Д.К. и др.//Иммунология. — 1997. — № 3. — С. 43—48.
6. Канакри Башир, Доценко Э.А. и др.//Клин. лабор. диагн. — 1993. — № 5. — С. 48—51.
7. Фейер Э., Олах Д., Сатмари Ш. Медицинская микология и грибковые заболевания. — Будапешт, 1966.
8. Червинская Т.А., Андропова Н.В. и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1994. — № 2. — С. 14—16.
9. Busseret P.D.// Brit. med. J. — 1976. — Vol. 6034— P. 507—508.
10. Fernandez C.L., Audicama M., Bernaola G.// Allergologie. — 1989, Sondernum Abstr. — S. 107.
11. Gravesch S.// Allergy. — 1985. — Vol. 40. — P. 21—23.

12. Hunt K.J.// New England J. med. — 1978. — Vol. 299. — P. 257—261.

13. Jorde W., Schata M., Linskens H., Elixmann J.// Wissenschaft und Umwelt. — 1988. — Bd. 2. — S. 85—90.

14. Kim Yang, Suzuki Kenji et al.// Acta otolaryngol. Suppl. — 1996. — Vol. 525. — p. 105—107.

15. Loidolt D.// Allergologie. — 1988. — Vol. 11. — P. 156—159.

16. Malling H.J., Dreborg S., Weeke B.// Allergy. — 1987. — Vol. 42. — P. 305—314.

17. Noland N.// Bull. seances Acad. roy. sci aitremer. — 1987. — Vol. 33. — P. 569—574.

18. Schultze-Werninghaus G.// Allergologie. — 1985. — Vol. 9. — P. 525—531.

19. Singh B.B., Mukerjee P.K., Nath P.// Proc. Indian Nat. Cei Acaad. — 1981. — Vol. 47. — P. 78—82.

20. Weyer A., Donel C., Debbia M.// Allergy. — 1981. — Vol. 36. — P. 319—328.

21. Wichmann H.E., Wjst M. et al. //Allergologie. — 1995. — Vol. 18. — P. 482—494.

Поступила 15.06.98.

#### ROLE OF MOLD FUNGI IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

V.V. Khramov, R.Kh. Burnasheva, R.S. Fassakhov

#### S u m m a r y

The effect of fungous pollution of environment on the structure and course of bronchial asthma with sensibilization to spores and mold is studied. It is established that allergy to mold fungi can be considered as proved in agreement of anamnesis data, positive skin tests and positive provocative tests with fungous allergens. Appropriate purpose of specific immunotherapy allows to improve the results of treatment of patients with fungous bronchial asthma.