

**Е.Н. Охотникова**, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; **С.Н. Недельская**, д.м.н., профессор, Запорожский государственный медицинский университет; **Ю.И. Гладуш**, **Т.П. Иванова**, **Е.Д. Кузнецова**, **С.Н. Руденко**, Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев

## Грибковая аллергия у детей

Одним из маркеров экологического неблагополучия является неуклонный рост аллергической патологии, особенно в детском возрасте. В настоящее время каждый 4-5-й ребенок планеты страдает аллергическими заболеваниями, к сожалению, не все они своевременно выявляются и регистрируются, поэтому реальная их частота значительно выше. По мнению экспертов ВОЗ, именно контроль за состоянием окружающей среды является ведущим в предупреждении формирования, прогрессирования роста и утяжеления течения аллергических заболеваний. Среди многочисленных вредоносных факторов окружающей среды особое место занимают одни из самых распространенных в мире инфекционных агентов – микроскопические грибы (микроспеты), которые за последние 30-40 лет приобрели определенные патогенные свойства и обусловили рост значительного числа патологических состояний.

Чаще аллергическую патологию прежде всего органов дыхания в виде бронхиальной астмы и аллергического ринита вызывают плесневые грибы. Частота микоаллергозов с каждым годом увеличивается, и уже обычной становится ситуация, когда при снятии покрытия пола во время ремонта квартиры обнаруживают влажное, блестящее черное пятно – плесень, которая вызывает серьезные проблемы со здоровьем у домочадцев, особенно у маленьких детей.

В настоящее время наиболее полно и достоверно описано около тысячи вирусов и вирионидов (организованных частиц, содержащих генетический материал), около 2900 видов бактерий (в среднем 1% от общей численности их в природе), около 80 тыс. видов грибов (примерно 4% от всех грибов, обитающих на Земле), 300 тыс. видов растений, 1,5-2 млн видов животных (преимущественно насекомых), включая около 70 тыс. простейших.

Неприхотливость к среде обитания и большое биологическое разнообразие обуславливают повсеместное распространение и изобилие микроскопических грибов в окружающей среде. Содержание их биомассы в почве в зависимости от концентрации в ней органического субстрата может достигать сотен граммов на квадратный метр. При этом количество спор (репродуктивных клеток грибов) может колебаться в пределах от 17 до 85%. Их малые размеры способствуют легкому поступлению в биоаэрозоль и переносу в атмосфере на большие расстояния.

### Общая характеристика грибов

По морфологическим признакам микроскопические грибы подразделяют на дрожжевые и мицелиальные. Дрожжевые грибы состоят из отдельных клеток, которые размножаются бесполом путем – делением или почкованием. Мицелиальные грибы являются многоклеточными организмами и представляют собой сеть ветвящихся нитей – гиф, которые могут образовывать споры. Плесень – это расположенные на поверхности питательного субстрата органы размножения грибов. Она состоит из переплетенных гиф и спор и представляет собой аморфную массу разнообразной формы, консистенции и окраски, например, у *Alternaria* и *Aspergillus* она черная или бурая, у *Penicillium* – голубая или зеленая (рис.).

### Распространенность грибов и их среда обитания

Микроскопические грибы распространены почти повсеместно, причем как во внешней среде, так и в помещениях. Споры грибов обнаруживаются даже на высоте более 2 тыс. м. Их концентрация в воздухе даже в период интенсивного цветения растений в тысячу раз превышает концентрацию пыльцы растений.

Плесневые грибы и их споры вместе с другими микроорганизмами (вирусами, бактериями) постоянно находятся в воздухе любого помещения в виде мелких частиц (размер споры плесени – 2-8 мкм, бактерии – 0,5-1,5 мкм) и микровключений в другие частицы пыли. Особенно

большое их количество обнаруживают в домашней пыли в темных, сырых и плохо вентилируемых местах. Высокая концентрация спор грибов регистрируется вблизи предприятий кожевенной, текстильной, пищевой, мукомольной и фармацевтической промышленности.

Реально человек контактирует примерно со 100 видами грибов. Их видовой состав различается в помещениях и в атмосфере. В воздухе городов в теплую погоду регистрируется в среднем 3100 спор/м<sup>3</sup>. В воздухе вне помещений преобладают *Cladosporium* и *Alternaria*, в меньшем количестве определяется *Penicillium* и др. Концентрация спор *Cladosporium* и *Aspergillus* в воздухе выше в сухое время года, но у многих грибов споруляция (спорообразование) усиливается при влажной погоде.

И внутри, и вне помещений существуют сезонные изменения количества спор или других частиц плесени. Некоторые грибы образуют споры круглогодично, например *Penicillium* и *Aspergillus*; другие, паразитирующие на растениях, – весной, летом и осенью (*Cladosporium*, *Alternaria*). Для этих микроскопических грибов характерна большая сезонная изменчивость с максимумом споруляции летом и минимумом – зимой. Поскольку концентрация их спор повышена в течение всей теплой поры года, календарь цветения и спорообразования не способствует диагностике аллергии.

В дневное время наибольшую концентрацию в воздухе имеют споры *Cladosporium*, хотя в теплом сухом климате могут преобладать зародышевые клетки *Alternaria* или при влажном климате *Curvularia* или *Drechslera*. В ночное время более многочисленными являются аскоспоры, базидиоспоры и баллистоспоры.

В домашней пыли и воздухе помещений чаще присутствуют грибы родов *Aspergillus* и *Penicillium*, реже – *Cladosporium*, *Alternaria*, *Mucor*, *Candida* и др., особенно осенью и зимой. Их называют грибами хранилищ, так как они вызывают гниение зерна, фруктов и овощей, находящихся там. Присутствие *Penicillium* в виде пятен зеленой плесени часто заметно на вещах, хранившихся в подвалах.

Четких норм содержания грибов в воздухе нет, принята только условная норма – не более 500 спор/м<sup>3</sup>, но в 80% помещений она превышена, а в некоторых из них концентрация спор достигает десятков и сотен тысяч на метр кубический. Пороговые уровни для *Alternaria* составляют 80-100 спор/м<sup>3</sup>, а для *Cladosporium* – 2800-3000 спор/м<sup>3</sup>. Общее содержание спор считается высоким при уровне 1400-4000/м<sup>3</sup>.

Самое высокое содержание микроскопических грибов обнаружено в старых домах, на первых этажах зданий и в помещениях с различными щелями. Излюбленными местами обитания плесневых грибов являются влажные и теплые помещения, стены ванных комнат, душевые кабинки, мусорные бачки, холодильники. Источником плесени могут быть заплесневелые продукты, старые бумажные обои, линолеум. Грибы колонизируют и бытовые приборы – увлажнители или кондиционеры. Источником *Cladosporium* и *Alternaria*, обитающих на гниющих частях растений, нередко служат цветочные горшки, но связь комнатных растений с уровнем количества грибов в помещениях не так велика. В почве могут обитать и дрожжевые грибы, чаще *Candida*.

Идеальные условия для распространения микроскопических грибов – температура +20°C и относительная влажность воздуха 50%.

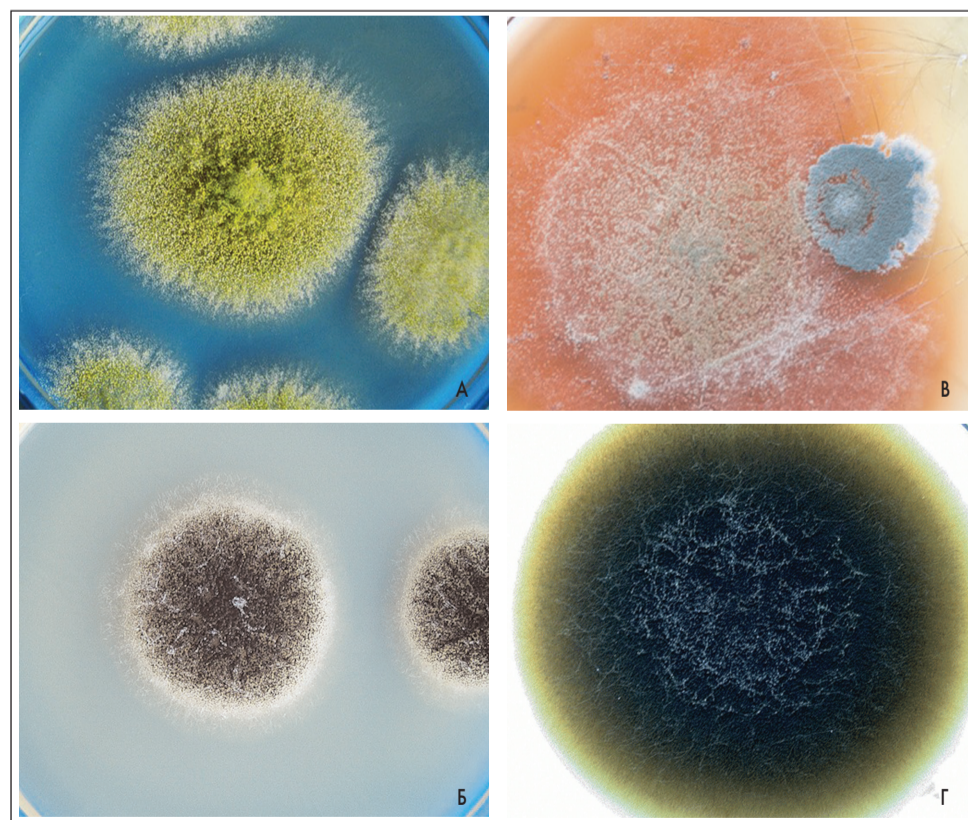


Рис. Микроскопические грибы в пробах воздуха жилого помещения  
 А – *Asp. Flavus*;  
 Б – *Asp. niger*  
 В – *Fusarium oxysporum*  
 Г – *Ulocladium*



Е.Н. Охотникова



С.Н. Недельская



Ю.И. Гладуш

Большинство из них хорошо растут при температурах +18-32°C, однако есть и такие, которые способны к росту при температуре ниже 0°C. Влага, оседающая на стенах из камня и бетона в виде мелких капель, создает для грибов благоприятную среду, но это может быть и влага субстрата, на котором они растут. Если же субстрат сухой, то для их роста необходима относительная влажность воздуха выше 65%. Опасна и влага, изначально присутствующая в новых конструкциях и накапливающаяся при производстве строительных материалов, а также во время строительства. При этом споры плесневых грибов могут находиться в «спящем» состоянии годами, активировавшись затем в присутствии влаги, а попадая на сырую поверхность древесины, камня или бетона, прорастают нитями.

На рост содержания грибов в помещениях, кроме влажности, влияет и плохой воздухообмен, например, при неправильно расставленной мебели и захламленности помещения: со временем на предметах появляются капельки конденсата, способствующие колонизации грибов на предметах домашнего обихода. Лучшей средой в этом плане являются влажные хлопчатобумажные ткани: у хлопка сложная форма волокон, и плесени есть за что «зацепиться».

Ученые Манчестерского университета, участвующие в исследовании Fungal Research Trust, обнаружили более миллиона грибковых спор в одной как перьевой, так и синтетической подушке, использованной в течение 1,5-20 лет. Каждая подушка содержала от 4 до 16 различных видов грибов (чаще *Aspergillus fumigatus*) в образце, а их число в синтетической подушке оказалось даже выше. Кроме них, из подушек выделены грибы хлебной и винной плесени, а также микоспоры, обычно обнаруживаемые на сырых стенах и в душевых. Таким образом, подушка является своеобразной миниатюрной экосистемой.

Одни виды микроскопических грибов являются нормальными обитателями тела человека, другие при определенных условиях вызывают соответствующие заболевания – микозы и, наконец, третьи способны sensibilizировать макроорганизм и индуцировать аллергические состояния – микоаллергозы.

### Грибы как инфекционные патогены

Из 80 тыс. видов грибов, хорошо изученных к настоящему времени, около 150

являются для человека и животных первично патогенными и около 350 – условно-патогенными. Остальные виды – сапротрофы или сапробионты.

Грибы отличаются от других патогенных микроорганизмов рядом особенностей:

– Имеют более высокую структурную организацию в сравнении с бактериями.

– Патогенным и сапротрофным грибам присуще двухфазное развитие, поэтому по качеству и количеству химических веществ, накапливающихся в клетках и в окружающей среде, они существенно отличаются в различные периоды своего развития.

– Скорость размножения грибов в большинстве случаев ниже, чем у бактерий, чем объясняется хронический характер течения многих грибковых инфекций. Патогенные дрожжевые грибы в виде одноклеточных форм могут размножаться, например, почкованием как минимум через 30 мин. Нитчатые грибы, растущие верхушками филаментов (нитей), на питательных средах формируют органы размножения через 20 и более часов.

– Микромицеты чаще растут на слабощелочных средах (рН 6,0–6,5), хотя жизнеспособность могут сохранять в широком диапазоне рН (3,0–10,0).

– Грибы не являются облигатными паразитами. Их подразделяют на антропофильные, зоофильные, антропозоофильные и геофильные: антропофильные поражают только человека (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* и др.), зоофильные – только животных (*Microsporum equinum*), антропозоофильные – и человека, и животных (*Trichophyton verrucosum*, *Microsporum canis*). К геофильным грибам, обитающим в почве и способным поражать человека, относят *Microsporum gypseum*, *Microsporum fulvum* и др.

– Микромицеты обладают мицелиально-дрожжевым диморфизмом, присущим *Candida*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, причём дрожжевая форма нередко оказывается более вирулентной, чем мицелиальная.

Вирулентность (как мера патогенности) грибов обусловлена различными веществами, входящими в их состав и выделяющимися в окружающую среду: ферментами, экзо- и эндотоксинами, гликопротеинами, липидами и др.

Как и многим патогенным бактериям, возбудителям микозов присущи адгезия к эпителиоцитам, их колонизация, проникновение через эпителий, инвазия в подлежащие ткани, а также агрессивность – способность противостоять факторам неспецифической и специфической защиты макроорганизма.

Колонизация эпителиальных тканей во многом зависит от присутствия бактерий, нередко проявляющих антагонизм в отношении грибов, поэтому отдельные микозы в качестве суперинфекции или вторичной инфекции чаще развиваются на фоне интенсивной антибактериальной химиотерапии.

При микозах основные защитные механизмы связаны с клеточными факторами и меньше – с гуморальными. Неспецифические тканевые реакции на присутствие микоантигена, препятствующие его пенетрации в ткани, не являются патогномоничными, проявляются эпителиоидной гранулематозной реакцией и фагоцитозом, иногда – тромбозом сосудов за счет действия грибковых протеаз, ускоряющих реакции свертывания крови. Некоторые микромицеты (*Histoplasma capsulatum*) персистируют в макрофагах, могут в них размножаться и вызывать развитие диссеминированных заболеваний.

Возможность пенетрации грибов через эпителий и последующая инвазия подлежащих тканей зависят, как правило, от наличия и активности в клетках грибов гидролитических ферментов, разобщающих (гиалуронидаза) или/и разрушающих (карбогидразы, протеазы) клетки покровных тканей. Ряд патогенных грибов (дерматомицетов) имеют в своем составе агрессивные кератолитические ферменты, катализирующие реакции гидролиза кератина ногтей и волос. Уже известны некоторые гены, контролирурующие синтез детерминант патогенности.

Антигенные свойства у грибов менее выражены, чем у бактерий, в связи с чем напряженность специфического иммунитета при микозах заметно ниже, а титры IgG-антител в крови больных невысоки. Это обусловлено тем, что в клеточных мембранах микромицетов в отличие от бактерий содержится значительно больше углеводов и меньше – белков и липидов. Капсульные полисахариды у ряда грибов (*Cryptococcus neoformans*) не являются непосредственной причиной патогенности, но *in vivo* проявляют агрессивность, поскольку способны блокировать некоторые клетки иммунной системы.

Многие микромицеты являются заведомо вредными для человека. К ним относятся отдельные представители родов *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Ulocladium*, *Myrothecium*, *Paecilomyces*, *Epicoccum*, *Stachybotrys* и многих других. Первоначально сапротрофные, они и продукты их обмена могут индуцировать тяжелые заболевания, например инвазивный аспергиллез, вызываемый *Aspergillus fumigatus*, и первичный рак печени, вызываемый афлатоксином, продуцируемым *Aspergillus flavus*.

Обычная плесень может стать причиной серьезных заболеваний и даже смерти людей с иммунодефицитом. Наиболее опасен в этом плане *Aspergillus* – постоянный спутник не только человека, но и птиц, животных, растений, споры которого могут вызывать развитие инвазивного аспергиллеза.

Инвазивный аспергиллез является ведущей инфекционной патологией, приводящей к смерти больных лейкозом и перенесших трансплантацию костного мозга. При аспергиллезе обычно поражаются легкие и придаточные пазухи носа, хотя процесс может распространяться и на другие органы, в том числе головной мозг. Заболевание часто резистентно к терапии, в связи с чем от него в современных европейских клиниках умирает 1 из 25 больных.

Иммунокомпрометированные больные (с первичным и вторичным иммунодефицитом – с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа или получающих длительную иммуносупрессивную терапию) относятся к группе риска по аспергиллезной пневмонии и синуситам. Постоянная экспозиция грибов является существенной

проблемой и для больных туберкулезом, поскольку их споры, попадая в посттуберкулезные легочные полости, вызывают ухудшение течения основного заболевания и развитие легочных кровотечений.

#### Грибы как токсины

Плесневые грибы продуцируют микотоксины и летучие органические соединения, обуславливающие характерный запах плесени или влажности. Токсические свойства грибов обусловлены экзо- и эндотоксинами. Хорошо известным ядовитым микотоксином нередко со смертельным исходом является отравление бледной поганкой.

Из микромицетов наиболее мощными экзотоксинами – афлатоксинами (В1, В2, G1, G2, М1) обладают грибы *Aspergillus flavus*, и при регулярном употреблении в пищу продуктов, зараженных ими, возможно развитие первичного рака печени. Экзотоксины продуцируют также виды из родов *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium* и др. Однако во всех случаях микотоксикозов, сопряженных с попаданием грибковых экзотоксинов *in vivo*, собственно грибковые заболевания не развиваются, чем они существенно отличаются от бактериальных токсинемических инфекций (дифтерии, скарлатины, газовой гангрены).

Эндотоксины грибов не тождественны липополисахаридам бактерий ни по химическому составу, ни по механизму действия. Так, термолабильный протеин *Candida albicans* представляет собой ферментный комплекс из четырех субъединиц, две из которых обладают карбокси-пептидазной активностью и одна – фосфоэстеразной. Следовательно, эндотоксины патогенных грибов могут играть заметную роль в развитии соответствующих заболеваний преимущественно лишь после разрушения клеток патогенов в организме.

При контакте с кожей токсины грибов вызывают ее раздражение и повреждение. При вдыхании они попадают в легкие, вызывая бронхит, могут попадать в пищу и затем в желудок и кишечник, способствуя воспалению почти всех отделов пищеварительной системы, всасываются в сеть сосудов, в том числе и питающих головной мозг. Токсины влияют на проводимость нервного импульса между клетками мозга, что приводит к ухудшению мышления, памяти и движения.

#### Грибы как аллергены

Аллергия к грибам известна давно. Так, сенная лихорадка была подробно описана в 1819 г., а в 1873 г. показана роль микромицетов в ее развитии. В развитии и провокации обострений аллергической патологии гиперчувствительность к грибам играет куда большую роль, чем представляется людям, далеким от медицины. Среди аллергенов помещений грибы занимают второе по значимости место после клещей домашней пыли.

Основную роль в развитии аллергии играют споры грибов и кусочки мицелия, в том числе и адсорбированные на частицах пыли или вегетирующие (растущие) на зернах пыльцы.

По данным эпидемиологических исследований, частота микогенной сенсибилизации весьма значительна и колеблется в зависимости от генетических особенностей населения и климато-географических условий проживания от 5% (юг Европы) до 40% (Портленд, США) для больных бронхиальной астмой, а в условиях пустыни (Кувейт) аналогичный показатель составил 46%.

В 1994 г. в списке 104 известных аллергенов были указаны лишь 6 грибных, а уже в 2005 г. общее число зарегистрированных аллергенов, по данным подкомитета по номенклатуре аллергенов Международного союза иммунологических обществ (IUIS), достигло 489 (список размещен на сайте [www.allergen.org](http://www.allergen.org)). Из них 86 – аллергены грибов (табл.).

Аллергенный состав грибковой клетки чрезвычайно разнообразен. Так, некоторые их штаммы могут синтезировать до 40 отдельных макромолекул гликопротеинов, связывающих IgE. Наиболее полно изучен *Aspergillus fumigatus*, у которого обнаружено 19 аллергенов, а подавляющее число зарегистрированных аллергенов составляет всего 5 родов – *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Malassezia*, в то время как с аллергией дыхательных путей связывают около 80 родов грибов.

Микромицеты являются более комплексными по своей структуре, чем пыльца растений. Каждый из структурных компонентов микромицетов (споры, мицелий, гифы) в определенной мере обладает аллергенным потенциалом и способен формировать разнонаправленный иммунный ответ.

Основными микоаллергенами являются споры (конидии), а детерминантами аллергенов грибов – легко растворимые углеводные структуры, которые имеют меньшую молекулярную массу и создают более низкую концентрацию в воздухе. К ним относятся гликаны типа галактанов, глюканов, маннанов или их связанные с другими молекулами комплексы. Гликопротеины и протеоглики патогенных грибов обладают большей сенсибилизирующей способностью в сравнении с полисахаридами, причём ответственной за гиперчувствительность замедленного типа является белковая часть гликоконъюгата, а углеводная – за гиперчувствительность немедленного типа. Кроме того, полисахаридные остатки грибов аналогично бактериальным способны вызывать синтез антител IgG и IgE Т-независимым путем. Гуморальный ответ на микромицеты, в частности *Alternaria*, состоит в повышении уровня специфических IgG, а клеточный – ИЛ-5. Таким образом, наличие пептидов, полисахаридов, липидов и ферментов в структуре грибов обеспечивает возможность развития различных видов иммунного ответа.

Аллергенные свойства доказаны примерно для 300 видов грибов, а 50 из них точно идентифицированы как возбудители аллергических заболеваний. Часто с развитием аллергии ассоциируются грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Botrytis*, *Monilia*, *Trichoderma*, а наиболее аллергенными являются грибы родов *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* и *Penicillium*.

Пути попадания микоаллергенов в организм человека можно разделить на ингаляционный, пищевой, контактный, мембранотонный, профессиональный.

Ингаляционный путь поступления микоаллергенов в организм является

Таблица. Содержание грибковых аллергенов у различных микромицетов

Микромицет	Количество аллергенов	Микромицет	Количество аллергенов
<i>Alternaria alternata</i>	10	<i>Fusarium culmorum</i>	2
<i>Aspergillus flavus</i>	1	<i>Malassezia (furfur+sympodialis)</i>	11
<i>Aspergillus fumigatus</i>	19	<i>Penicillium brevicompactum</i>	2
<i>Aspergillus niger</i>	4	<i>Penicillium chrysogenum</i>	3
<i>Aspergillus oryzae</i>	2	<i>Penicillium citrinum</i>	5
<i>Candida albicans</i>	2	<i>Penicillium oxalicum</i>	1
<i>Candida boidinii</i>	1	<i>Psilocybe cubensis</i>	2
<i>Cladosporium herbarum</i>	9	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	2
<i>Coprinus comatus</i>	5	<i>Trichophyton rubrum</i>	2
<i>Epicoccum purpurascens</i>	1	<i>Trichophyton tonsurans</i>	2

Продолжение на стр. 36.