

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 (микроспиды), 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 вирионов (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 микроспидов 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 микроспиды 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

Микроспиды 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/м³. 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 микроспидов характерна большая сезонная вариабельность с максимумом споруляции летом и минимумом – зимой. Поскольку концентрация их спор повышена в течение всей теплой поры, 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.

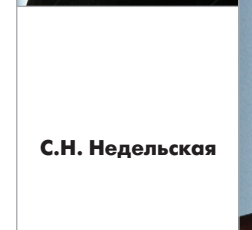
Четких норм содержания грибов в воздухе нет, принята только условная норма – не более 500 спор/м³, но в 80% помещений она превышена, а в некоторых из них концентрация спор достигает десятков и сотен тысяч на метр кубический. Пороговые уровни для *Alternaria* составляют 80-100 спор/м³, а для *Cladosporium* – 2800-3000 спор/м³. Общее содержание спор считается высоким при уровне 1400-4000/м³.

Самое высокое содержание микроспидов 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 баки, холодильники. Источником плесени могут быть заплесневелые продукты, старые бумажные обои, линолеум. Грибы колонизируют и бытовые приборы – увлажнители или кондиционеры. Источником *Cladosporium* и *Alternaria*, обитающих в 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 микроспидов – температура +20°C и относительная влажность воздуха 50%.



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 микроспидов являются нормальными обитателями тела человека, другие при определенных условиях вызывают соответствующие заболевания – микозы и, наконец, третьи способны sensibilizirovat макроорганизм и индуцировать аллергические состояния – микоаллергозы.

Продолжение на стр. 40.

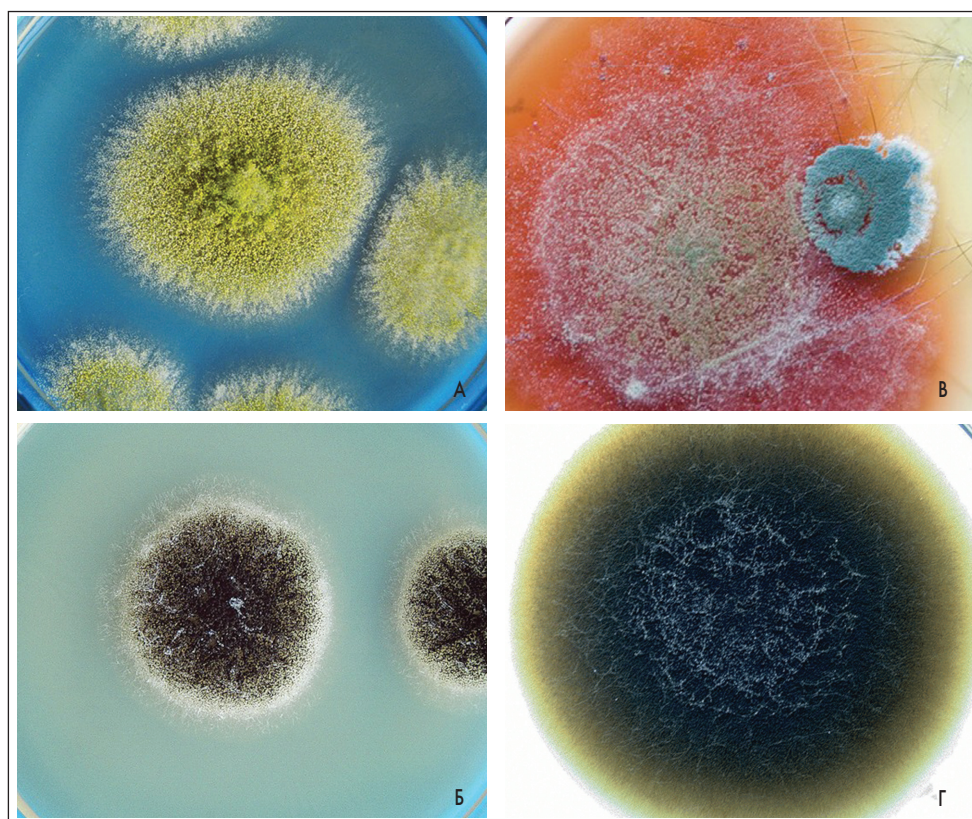


Рис. Микроскопические грибы в пробах воздуха жилого помещения

А – *Asp. flavus*;
Б – *Asp. niger*
В – *Fusarium oxysporum*
Г – *Ulocladium*

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

Продолжение. Начало на стр. 39

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 филламентов (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 широких диапазонах 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*, причем 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, контролируемые 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 (*Scurtosoccus neoforgmans*) 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*, *Mycrothecium*, *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 тяжелым микотоксикозом нередко со смертельным исходом является отравление бледной поганкой.

Из микромицетов наиболее мощными экзотоксинами — афлатоксинами (B1, B2, G1, G2, M1) 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 — фосфоноэстеразной. 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 иммунологовических обществ (IUIS), достигло 489 (список размещен на сайте 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, причем 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

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

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, медикаментозный, профессиональный.

Ингаляционный путь поступления микоаллергенов в организм является наиболее легким и частым. И споры, и фрагменты грибов легко переносятся воздухом и попадают в дыхательные пути, что при наличии предрасполагающих факторов может привести к развитию аэромикоаллергозов — аллергического ринита (у 57% больных) и бронхиальной астмы (у 78,5% пациентов). Одним из резервуаров микоаллергенов является домашняя пыль.

Домашняя пыль — своеобразный антропогенный субстрат, в состав которого входят частицы почвы, текстильные волокна и остатки пищи, слущенный эпидермис человека и домашних животных, перья, пыльца и т.п. В ней формируется специфическая биота, многие представители которой в процессе жизнедеятельности продуцируют аллергены, являющиеся одним из важнейших факторов развития аллергических заболеваний. В домашней пыли присутствуют различные микроорганизмы, включая бактерии, мицелии и споры грибов, синезеленые водоросли, а также некоторые виды клещей семейств *Pyrroglyphidae*, *Acaridae*, *Glycyphagidae*. В ней постоянно обнаруживаются дрожжевые грибы. Важной особенностью дрожжевого населения пыли и комнатных растений является наличие условно-патогенных их видов. Таким образом, в непосредственном окружении человека формируется комплекс дрожжей, который влияет на состав микогенных аллергенов и структуру микогенной сенсибилизации.

Аллергические поражения органов дыхания (аэромикоаллергозы) могут вызываться микроспорами родов *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Ericosium*, *Fusarium*, *Myrothecium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Stachybotrys*, из которых наиболее часто — *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Alternaria*. Нередко эти грибы поражают растения, являющиеся резервуаром аллергенов для человека. Так, грибы рода *Alternaria* поражают капусту, картофель, морковь, *Mucor* — сливы и яблоки, а *Penicillium* — цитрусовые.

Обитающие в околосовых паузах грибы способны провоцировать развитие аллергических микосинуситов, первичными причинными агентами в этих случаях являются темноокрашенные виды родов *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Nodulosporium*, а также *Aspergillus*, *Chrysosporium*, *Fusarium*, *Mucor*.

Вторым источником аллергии к грибам является пища. Грибы *Penicillium* присутствуют в сырах камамбер и рокфор и могут вызывать клинические проявления у сенсибилизированных лиц. Нередки перекрестные реакции между аллергенами пищи и напитков (дрожжевые продукты, сыры, пиво, квас, вино, кефир и др.) и аэроаллергенами домашней пыли при аллергических ринитах, бронхиальной астме и атопическом дерматите.

Медикаментозные средства нередко провоцируют развитие грибковой аллергии, особенно при наличии микотической

аллергии у больных. Так, часто встречаются аллергические и псевдоаллергические реакции на антибиотики, особенно пенициллины. Частота перекрестных реакций на микоаллергены и лекарства в комплексе лабораторных тестов (определение антител классов IgE и IgG, сенсибилизация нейтрофилов и Т- и В-лимфоцитов) достигает 70%.

Существуют профессиональные факторы риска развития грибковой аллергии: у сельскохозяйственных рабочих, шахтеров, пивоваров, аптекарей, библиотекарей, микробиологов, работников табачных фабрик, метро и предприятий, в которых в технологическом процессе применяются грибы (производство сыров, игристых вин, пива, кормов, пищевых добавок и др.).

Таким образом, к факторам риска возникновения грибковой аллергии относят проживание в климатической зоне и домах с повышенной влажностью, наличие в помещении коллекторов пыли, употребление в пищу продуктов, содержащих плесневые и дрожжевые грибы, частое применение длительных курсов антибиотикотерапии, витаминов группы В, нуклеината натрия и других медикаментов.

Иммунный ответ на воздействие микоаллергенов

Общие иммунные реакции, происходящие *in vivo* в ответ на антигены грибов, принципиально те же, что и реакции, возникающие на введение полноценных бактериальных антигенов, но в отличие от бактерий микроспоры содержат в клеточных стенках значительно больше углеводных структур и меньше белков и липидов. Из различных грибковых антигенов белковые (полипептидные) структуры являются более мощными, а полисахаридные — сравнительно слабыми аллергенами. Поэтому антигенные свойства у грибных клеток менее выражены, чем у бактериальных, и напряженность специфического иммунитета при микозах заметно ниже, а титры IgG-антител в сыворотке крови больных невысоки. Вместе с тем накапливаются IgE-антитела и формируется устойчивая гиперчувствительность замедленного типа.

Цитоплазматические белки грибных клеток как аллергены также имеют определенное значение в сенсибилизации макроорганизма. Полисахаридные микоаллергены цитоплазмы клеток грибов ответственны за реакции гиперчувствительности немедленного типа, а белковые — за реакции гиперчувствительности замедленного типа. Последние выявляются через 10–14 дней после контакта с грибковым аллергеном. Может отмечаться активация комплемента по классическому или альтернативному пути.

Лица с атопическими заболеваниями могут быть чувствительны к одному или более микоаллергенам. Качество и уровень иммунного ответа при этом варьируют в зависимости от количества грибов *in vivo*, их качественных характеристик (вегетативные клетки, споры), фазового состояния (дрожжевая или мицелиальная форма) и характера инвазии (например, грибковые поражения волос и внутренних органов). Поверхностные очаговые заболевания, как правило, не вызывают развития выраженного воспаления и иммунного ответа, но при глубоких микозах всегда отмечается клеточный и/или гуморальный иммунный ответ. При этом основные защитные механизмы обусловлены клеточными факторами и меньше — гуморальными, которые преимущественно обеспечиваются продукцией иммуноглобулинов подкласса IgG1, усиливающего клеточный иммунитет, и

IgG2, наоборот, выступающего его блокатером.

Основными маркерами биомассы грибов являются эргостерол и β -1,3-глюканы, находящиеся в домашней пыли. Они входят в состав молекул, способных модифицировать врожденный иммунный ответ. Мнения ученых в отношении их роли в предупреждении развития аллергии, в частности астмы, различны: одни из них описывают их протекторный эффект, другие, наоборот, признают их способность стимулировать Т-хелперы 2 типа.

Микотические аллергические реакции протекают в трех вариантах: аномальный иммунный ответ на инфекцию, повышенная чувствительность организма к спорам грибов и псевдоаллергия. Чаще всего у лиц с высоким риском развития аллергической патологии длительная и массивная экспозиция (концентрация аллергена и длительность контакта с ним) спор расценивается макроорганизмом как антиген и приводит к развитию гиперчувствительности.

Споры грибов благодаря малым размерам проникают в самые глубокие отделы бронхиального дерева в отличие от пыльцы, которая только в виде растворимых фракций попадает в бронхи, а зерна пыльцы задерживаются мерцательным эпителием носовой полости.

Выделяют пять групп микоаллергенов: протеазы, гликозидазы, компоненты белкового синтеза, белки ответа на окислительный стресс, ферменты гликоконеза и пентозофосфатного шунта. Первые две группы аллергенов грибов проявляют прямое повреждающее действие на ткани, последние три — синтезируются в спорах, попадающих в неблагоприятные условия (организм человека). Уникальность протеаз, белков теплового шока, ферментов марганцевой супероксиддисмутазы и енолазы, являющихся паналлергенами, присутствующими в спорах многих видов грибов, делает их важнейшими аэроаллергенами, поэтому вдыхание их приводит к развитию одновременной сенсибилизации к нескольким микроспорам. Сериновые и цистеиновые протеазы обуславливают агрессивность микоаллергенов. Роль протеаз состоит в удалении нескольких клеточных рецепторов, что приводит к усилению Th2-ответа, активации комплемента, дегрануляции эозинофилов, синтезу провоспалительных цитокинов. Протеазная активность присуща даже бесклеточным экстрактам грибов, особенно *Alternaria*.

Микотоксины также способны моделировать иммунный ответ, например усиливать синтез специфических IgE и IgG. Роль компонентов клеточной стенки грибов (глюканов) в патогенезе грибковой аллергии еще не определена, однако установлено, что они вызывают эозинофилию и неспецифическое воспаление, поскольку стимулируют синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-6).

Очень важным свойством ряда грибковых аллергенов является их гомология с белками человека, а отсюда и наличие аутореактивности. Поэтому даже в случае отсутствия влияния спор собственные белки организма способны поддерживать воспаление.

Вышеуказанные свойства грибковых аллергенов обуславливают сложность патогенеза аллергических реакций при ингаляции микроспор, поскольку они выступают в роли комплексного неинфекционного (как пыльца, например) и инфекционного аллергена (как бактерии).

Высокая вирулентность грибов обусловлена адгезинами, ферментами и микотоксинами, способными тормозить функционирование клеточных защитных

механизмов организма хозяина и повредить эпителий. Благодаря наличию ферментов агрессии и свойству активировать комплемент по альтернативному пути грибы могут вызывать псевдоаллергические реакции.

При проникновении грибковых аллергенов в слизистую оболочку первая линия защиты состоит в опсонизации спор/гифов с дальнейшим фагоцитозом и уничтожением системой альвеолярных макрофагов и мукоэпителиальными клетками. Следующая линия защиты — нейтрофилы, элиминирующие оставшиеся споры и гифы грибов. Таким образом, реализуется врожденный клеточный иммунитет. Однако для ответа на антигены *Alternaria* характерен не только нейтрофильный врожденный ответ, но и эозинофильный.

Для инициации адаптивного иммунного ответа споры и другие элементы грибов должны успеть выделить в окружающую среду (слизистую носа, придаточных пазух, бронхов) достаточное количество антигенного материала до того, как их фагоцитируют макрофаги. В этом случае растворимые антигены спор представляются антигенпрезентирующими клетками, активируя Т- и В-звенья приобретенного иммунитета. У здоровых людей иммунный ответ протекает по Th1-типу (с продукцией ИЛ-2 и опсонизирующих антител), а у лиц с атопией — по Th2-типу (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и формированием аллергического воспаления). При первичном контакте с грибковым антигеном иммунный ответ будет незначительным, с низким уровнем секреторного IgA в бронхоальвеолярном секрете и циркулирующего IgG. Повторные контакты вызывают дегрануляцию тучных клеток и эозинофильную инфильтрацию во время аллергической реакции немедленного типа. Повышение IgG к грибковым аллергенам позволяет говорить о достаточно длительном контакте организма с ними.

По данным Н.Д. Новиковой (2004), изолированная IgE-чувствительность к микроспорам имеет место лишь в 12% случаев, в 59% — аллергические реакции протекают также с участием IgG4, IgA, нейтрофилов и лимфоцитов, а в 29% случаев уровень IgE не повышается. Есть данные о выявлении в 78,5% случаев замедленных реакций при кожном аллерготестировании грибковыми аллергенами и участия циркулирующих иммунных комплексов в патогенезе грибковой аллергии.

Т.Н. Лебедева (2004) отмечает, что индукция того или другого типа аллергических реакций во многом определяется исходным состоянием иммунной системы и особенностями поступления грибкового аллергена в организм. При этом белковые компоненты преимущественно индуцируют I и IV типы, а гликопротеины клеточной стенки — III тип реакции. Также существует мнение о том, что неактивные споры индуцируют иммунный ответ по Th1 типу, а гифы по Th2 типу.

Особенностями иммунного статуса при грибковой астме являются снижение активности фагоцитоза, повышение уровня секреторного IgA, снижение числа активированных Т-лимфоцитов, трансформации и миграции лимфоцитов.

Таким образом, сложность строения микроспор, разнообразие комбинаций антигенных эпитопов на поверхности клеточной стенки грибов, способность вызывать развитие всех типов аллергических реакций, клеточного, гуморального и аутоиммунного ответа, наличие перекрестных реакций между основными микоаллергенами обуславливают их высокую значимость в развитии аллергической патологии, особенно у детей.

Продолжение в следующем номере. 3