

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Е.М. Рекалова, д.м.н., ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Аллергия к грибам при бронхиальной астме

Эпидемиологические исследования в США и Европе показали, что тяжелые формы бронхиальной астмы (БА) ассоциируются у взрослых с повышенной чувствительностью к микроскопическим грибам (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* и др.) (A.P. Knutsen et al., 2012). Дети, подвергавшиеся воздействию микромицетов в первые три года жизни, имеют повышенный риск развития БА (K.G. Harley et al., 2009). Сенситизация к *Alternaria* в возрасте до 6 лет коррелирует с развитием БА в возрасте 22 лет (D.A. Stern et al., 2008), а при ее наличии в возрасте от 6 до 11 лет статистически достоверно возрастает риск развития БА в детстве (M. Halonen et al., 1997).

Роль фунгальной аллергии у человека возрастает в связи с потеплением климата, когда условия для размножения грибов улучшаются. Размер большинства грибных спор в среднем – 2-10 мкм, и это определяет их хорошую проникаемость в мелкие дыхательные пути. Концентрация спор грибов в атмосферном воздухе вне помещения может превышать концентрацию пыльцы растений в 100-1000 раз в зависимости от влажности, температуры и ветра, широты, времени года (осень, зима), хотя сезонные колебания не так выражены, как для пыльцы растений. К десяти наиболее распространенным аллергенным грибам (по данным кожного тестирования) относят *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Bipolaris* (*Helminthosporium*), *Episcoccum*, *Fusarium*, *Stemphylium*, *Botrytis*, *Curvularia*.

Кожной гиперчувствительностью к микроскопическим грибам среди всех пациентов с респираторными симптомами аллергического характера обладают до 30% лиц, и до 6% – от общей численности населения (W.E. Horner et al., 1995). В США до 40% детей с БА сенситизированы к *Alternaria* (P.A. Eggleston et al., 1998). Продвинувшись в изучении фунгальной аллергии позволило развитие генно-инженерных технологий: из 150 известных фунгальных аллергенов около 80 выявлены за последние 20 лет.

Основные аллергены *A. fumigatus*, *A. alternata*, *Coprinus comatus* и *Malassezia sympodialis* (Asp F1, Alt a1, Cop c1 и Mala s1 соответственно) – видоспецифические белки, не обнаруживаемые у других родов. Среди наиболее важных 40 IgE-связывающих компонентов *A. fumigatus* аллерген Asp F1 считается своего рода фактором вирулентности, способствующим колонизации, а также заражению тканей человека и обильно выделяется после прорастания спор на ранних фазах роста гриба.

В структуре микромицетов у части антигенов сходная белковая структура, что связано с эволюционной близостью различных грибов, и это обуславливает наличие перекрестной реактивности, когда IgE против определенного аллергена связывается также с другим антигеном. Это наблюдается при идентичности в строении белков в антигене более чем на 50%. В частности, перекрестные реакции для *Penicillium* и *Aspergillus* вызывают, например, антигены Pen c3 и Asp F3, идентичные на 83%, а Pen c22 определяет перекрестные реакции с *A. fumigatus* и *A. alternata*. Большинство грибковых аллергенов представляют перекрестно-реактивные структуры из различных белковых семейств.

Перекрестная реактивность, диапазон которой пока не определен, описана для почти 20 грибковых аллергенов, и более половины из них обладают перекрестной реактивностью с негрибковыми аллергенами, в том числе с человеческими белками (тиоредоксином, циклофилином, MnSOD, рибосомным белком P2), что может обуславливать аутореактивность и тяжелое течение хронических

аллергических заболеваний (B. Simon-Nobbe et al., 2008).

Перекрестная реактивность установлена также для гликопротеинов *Malassezia furfur* (вызывает образование перхоти) и *Candida albicans*, являющихся частью нормальной микрофлоры человека, а также для *Cryptococcus spp.*, *Candida spp.* и *Trichosporon spp.* (вызывает заболевание ногтей), что необходимо иметь в виду при лечении аллергических заболеваний.

В отличие от пыльцы растений, споры/конидии грибов и клетки мицелия могут провоцировать развитие не только реакции I типа – аллергии (при БА, аллергическом рините, синусите, крапивнице, аллергическом бронхолегочном микозе и др.), когда аллерген фиксируется к IgE на поверхности тучных клеток и базофилов, но и реакции гиперчувствительности III типа (при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе – АБЛА, экзогенном аллергическом альвеолите), когда циркулирующие иммунные комплексы с участием комплемента фиксируются на сосудистой стенке, стенке бронха с привлечением иммунных клеток, генерирующих провоспалительные цитокины, и развитием воспалительной реакции. Нейтрофилы фагоцитируют эти комплексы, вызывая воспаление (васкулит, бронхит и пр.). IV тип реакции гиперчувствительности – Т-клеточно-опосредованный – развивается при АБЛА, atopическом дерматите и достигает максимума через 24-72 часа после контакта с антигеном, что приводит к формированию гранулем и инфильтратов (S.-W. Huang, 2013).

Однако контакт респираторной системы с микромицетами не обязательно способствует к развитию реакций гиперчувствительности, что зависит не только от состояния иммунной системы человека, но и от размера попадающих в бронхолегочную систему грибных элементов. Так, мелкие споры/конидии могут эффективно фагоцитироваться и перевариваться нейтрофилами, альвеолярными макрофагами и дендритными клетками (врожденный иммунный ответ). При адгезии грибных спор к слизистой бронхов и прорастании грибов, имеющих значительно более крупные размеры, выщепленные клетки не справляются с их уничтожением.

Одновременно дендритные клетки включают более эффективные механизмы адаптивного иммунитета, причем характер их реакции может быть различным, что во многом определяется факторами, образующимися в процессе первичного иммунного ответа. После фагоцитоза микромицета дендритные клетки мигрируют в лимфоузлы и селезенку, где индуцируют локальную и периферическую активность Т-хелперных (Th) клеток с запуском протекторного или тормозящего ответа. При выделении дендритными клетками интерлейкина (IL)-12 активируется Т-хелперный ответ по I типу (Th1) с эффективным очищением от фунгальных элементов (без развития реакций гиперчувствительности). Такой

ответ запускают преимущественно споры и почкующиеся клетки. При выделении IL-23 и IL-4 соответственно развивается Т-хелперный ответ по 17 и 2 типу (Th2) с ингибированием эффективного очищения от грибов и развитием воспаления и аллергии. Такой ответ генерируется псевдогифами и гифами. При выделении IL-10 созревают Т-регуляторные клетки, способствующие ограничению патологии и длительной фунгальной персистенции в организме.

Таким образом, фунгальный аллерген проходит процессинг в антигенпрезентирующих клетках (то есть подвергается фрагментации до упрощенных пептидов) и далее представляется этими клетками Т-лимфоцитам-хелперам, организующим его уничтожение. Дендритные клетки являются главными модуляторами антифунгального ответа, регулируя фагоцитоз различных форм микромицетов через продукцию различных интерлейкинов.

При формировании Th2-ответа Th2-цитокины стимулируют синтез IgE, активируют эозинофилы, выделяющие IL-4, IL-5, IL-13 и определяющие развитие Th2-зависимой хронической аллергической реакции дыхательных путей с их ремоделированием (пролиферацией бронхиальных мышц, фиброзированием стенок) и клиническими проявлениями бронхиальной астмы. Предполагается, что чем сильнее выражен Th2-ответ (на практике определяемый по уровню общего IgE), тем тяжелее форма БА, обусловленная фунгальной сенситизацией: от ААФС (asthma associated with fungal sensitization) – астмы, ассоциированной с фунгальной сенситизацией, до САФС (severe asthma with fungal sensitization) – тяжелой астмы с фунгальной сенситизацией, далее – до АВРА-С (seropositive allergic bronchopulmonary aspergillosis) – серопозитивного АБЛА и далее – до АВРА-СВ (allergic bronchopulmonary aspergillosis with central bronchiectasis) – АБЛА с центральными бронхоэктазами (R. Agarwal, 2011).

Диагноз астмы, ассоциированной с фунгальной сенситизацией (ААФС), определяется у больных с легким или средней тяжести течением БА при позитивном кожном тесте к фунгальному аллергену и повышенном уровне общего и/или специфического противогрибкового IgE, но не выше 1000 ЕД/мл. При тяжелой астме с фунгальной сенситизацией (САФС) течение БА тяжелое, кожный тест с фунгальными аллергенами позитивен, уровень общего и специфического IgE также не выше 1000 ЕД/мл.

В настоящее время предполагается, что САФС формируется при контакте больного БА с *A. fumigatus* или другими микромицетами из окружающей среды. Вдыхание грибковых спор может приводить к фунгальной колонизации у генетически предрасположенных лиц, а продолжающиеся или повторяющиеся контакты с микромицетами поддерживают и усиливают состояние сенситизации, что способствует дополнительной воспалительной реакции дыхательных путей, ухудшает контроль астмы, увеличивая потребность



Ю.И. Фещенко



Е.М. Рекалова

в ингаляционных и системных кортикостероидах. Есть немногочисленные данные об эффективности противогрибковых средств при САФС (D.W. Denning et al., 2009, A.C. Pasqualotto et al., 2009).

Поскольку большинство грибов не могут колонизировать бронхолегочную систему, не исключено, что колонизация кишечника (*Candida spp.*) или кожи (*Candida* или *Trichophyton spp.*) также может приводить к гематогенной доставке грибковых аллергенов в респираторную систему atopического субъекта и вызывать каскад иммунологических реакций, приводя к формированию БА или утяжеляя ее течение. Таким образом, не ясна роль грибковой сенситизации в формировании ААФС и САФС: это причина или просто случайная ассоциация?

Не исключено, что серопозитивный АБЛА и АБЛА с центральными бронхоэктазами являются результатом количественного усиления (накопления) Th2-ответа и такой диагноз можно выставить у больного БА при позитивном кожном тесте к *A. fumigatus* и уровне общего и/или противогрибкового IgE выше 1000 ЕД/мл. В настоящее время считают, что АБЛА может развиваться в связи с колонизацией бронхов *A. fumigatus*, и это может касаться 0,7-3,5% больных БА и 7-9% пациентов с муковисцидозом (A.P. Knutsen et al., 2012).

АВРА-С считают ранней стадией АБЛА – с колонизацией/инвазией аспергилл в бронхах, но без сформированных бронхоэктазов. При АВРА-СВ центральные бронхоэктазы вследствие длительного негативного локального воздействия микромицета уже сформированы. К дополнительным критериям АБЛА относят наличие инфильтратов на компьютерной томограмме легких, слизистых пробок в бронхах, преципитирующих антител к *A. fumigatus* в крови, эозинофилии крови.

Таким образом, несмотря на то что исследования по грибковой аллергии восходят к XIX веку, остается много нерешенных вопросов о механизмах влияния микромицетов на патогенез БА и других аллергических заболеваний. Диагностика и иммунотерапия грибковой аллергии требуют хорошо изученных стандартизированных экстрактов. Дополнительные трудности обусловлены существованием перекрестной реактивности, осложняющей диагностику грибковой сенситизации. Клинические исследования с рекомбинантными аллергенами демонстрируют их эффективность в клинической практике как в плане диагностики, так и терапии и имеют хорошее будущее. Исследования по установлению роли микромицетов и грибковой сенситизации при БА продолжаются.