

УДК 616.5-056.3-036.22/208

**МИКОГЕННЫЕ АЛЛЕРГИИ В ГОРОДСКОЙ ЭКОСИСТЕМЕ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ***В.Б. Антонов*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава. Россия

**MYCOGENOUS ALLERGIES IN THE URBAN ECOSYSTEM: EPIDEMIOLOGY,
MEDICAL CLINIC, THERAPY***V.B. Antonov*

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.Б. Антонов, 2010 г.

Город — антропогенная среда обитания человека — пребывает в перманентном развитии. В городской экосистеме, наряду со строительством сооружений, спонтанно возникают элементы разрушения, в частности, процессы биодеструкции. Микроскопические грибы-биодеструкторы не только разрушают здания, но и неблагоприятно влияют на здоровье человека. Одно из таких влияний — микогенная аллергия, в том числе бронхиальная астма. Изучение причин биоразрушения зданий и эпидемиологии микогенной аллергии помогает своевременно ставить диагноз, предупреждать и лечить болезни, связанные с влиянием плесневых грибов, поражающих строительные материалы.

Ключевые слова: микогенная аллергия, бронхиальная астма, биоразрушения, микроскопические грибы, плесень, диагностика, лечение.

A city — induced human habitat — is in constant development. In the urban ecosystem, along with the construction of plants occur spontaneously elements of destruction, including biological degradation processes. Fungi-biodestructors not only destroyed buildings, but also adversely affect human health. One such impact — mycogenous allergies, including bronchial asthma. Research into the causes of biodestruction of buildings and epidemiology of mycogenous allergies helps to diagnose, appropriately prevent and treat diseases related fungi, capable of building materials.

Key words: mycogenous allergies, asthma, biodegradation, fungi, mold, diagnosis, treatment.

Здания любого назначения (жилые, производственные, административные и др.) с момента ввода в эксплуатацию подвергаются разрушающему воздействию атмосферных, химических, физических и биологических факторов. Биологическое влияние во многих случаях становится ведущим в спонтанном разрушении сооружений. Оно реализуется жизнедеятельностью микробов (бактерии, грибы, водоросли) и некоторых макроорганизмов (самосевные травы, кустарники, деревья и животные). Нарушения гидроизоляции строительных конструкций приводят к повышенному увлажнению строительных материалов и помещений зданий. Увлажнение несущих конструкций и отделочных материалов может происходить несколькими путями: в виде атмосферных осадков через поврежденную кровлю здания, через нарушенный гидроизолирующий слой от фундамента здания, а также в результате аварий в системах водных коммуникаций самого строения: водопровода, канализации, отопительной системы. Во всех перечисленных случаях с водой в строительные материалы и помещения зданий проникают почвенные микробы-биодеструкторы и питательные вещества для них [1, 2]. Только микромицеты-биодеструкторы исчисляются десятками наименований. Повышенное увлажнение

зданий в сочетании с комнатной температурой создаёт благоприятную среду не только для персистенции микромицетов, но и для их активного размножения. Грибы образуют колонии на поверхности и в толще материалов стен, пола и потолков, на конденсатах в каналах вентиляции и кондиционирования.

В природе микроорганизмы, в том числе грибы, участвуют в минерализации органических веществ и круговороте углерода, азота, фосфора, серы, водорода. Большинство бактерий развивается в условиях pH 7,3–7,5, а грибы в диапазоне 6,0–6,5. Сдвиг среды в кислую сторону под влиянием грибов приводит к химической трансформации некоторых строительных материалов. Так, цемент превращается в гипс, занимающий в 5–6 раз больший объем, чем исходный продукт. Образование гипса в бетонном массиве приводит к разрыву строительных конструкций и разрушению целых сооружений. Естественно напрашивается вывод, что самое необходимое условие защиты сооружений от биоразрушения — недопущение воды в строительные конструкции, то есть их гидроизоляция на путях возможного увлажнения от кровли, фундамента и внутренних водных коммуникаций.

Сами микроорганизмы-биодеструкторы могут оказаться патогенными, условно- патогенными, а также

токсигенными или аллергенными для обитателей зданий.

Мы намеренно говорим о микромицетах как главных реальных возбудителях заболеваний, связанных с контаминацией помещений микробами-биодеструкторами. По сравнению с ними роль бактерий, вирусов и других биодеструкторов незначительна. Перманентная селекция термофильных грибов в условиях города приводит к тому, что в помещениях, где современный городской человек проводит не менее 80% своего времени, персистируют и размножаются преимущественно грибы, для которых антропогенная экосистема человека по температуре, влажности и другим параметрам оказывается наиболее комфортной [3].

Самые частые возбудители инвазивных микозов в условиях влияния биодеструкторов — грибы рода *Aspergillus*. Другие виды плесневых грибов вызывают инфекционные микозы реже. Но если они встречаются, то представляют существенную трудность для диагностики по причине неподготовленности лабораторий в большинстве лечебных учреждений к микологическим исследованиям. Род *Aspergillus* насчитывает более 150 видов, возбудители аспергиллёза: *A. fumigatus* (до 90%), а также *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. terreus* и другие (менее часто). К факторам патогенности *Aspergillus* spp. относятся способность к росту при 37 °С, ферменты (протеазы, фосфолипазы), токсины (афлатоксин, фузагиллин и пр.) и ингибиторы функций компонентов иммунной системы, например, нарушающий функции макрофагов и нейтрофилов глиотоксин [4]. Аспергиллёз может протекать в виде инфекционного микогенного поражения верхних и нижних дыхательных путей и микогенной аллергии. Инвазивный аспергиллёз (ИА) развивается на фоне иммунодефицита у больных групп высокого риска, чаще всего в условиях стационарного лечения. Органы дыхания — основная мишень мицелиальных грибов.

В отличие от инвазивных микозов, микогенная аллергия возникает у здоровых жителей города при интактном иммунитете в условиях быта или производственной деятельности, преимущественно у лиц с повышенным реагированием на генетически чужеродные для организма вещества антигенной природы, к ним относятся и компоненты грибковой клетки.

Антропогенное превышение естественного порога микробной, в том числе грибковой, толерантности способствует непредсказуемому расширению вероятности микогенной патологии. В странах Европы и Американских континентов от 50 до 80% больных бронхиальной астмой (БА) положительно реагируют на пробы с антигенами (АГ) плесневых грибов. Это означает, что грибы у этих больных основная или одна из совокупности причин заболевания. В Санкт-Петербурге, по данным микологического исследования, 42% детей, страдающих хроническим бронхитом и БА, проживает на первых этажах зданий с признаками биоповреждения [5].

По данным Бюллетеня бельгийской коллекции микроорганизмов [6], в разных регионах от 5 до 50% че-

ловеческой популяции страдают аллергической зависимостью от АГ плесневых грибов. Первые места в городских условиях занимают роды *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, широко распространенные на территории России и сопредельных стран. Опубликовано множество данных о росте преобладания в почве и воздухе городов микроскопических грибов по сравнению с другими микроорганизмами. Это связано с загрязнением почвы производственными и бытовыми органическими отходами, а также недостаточной очистки городов от опадающей листвы деревьев.

Во всем мире растет заболеваемость аллергиями, в том числе БА [7]. Не является ли причиной этого роста биологическое загрязнение городской среды? До сих пор дома в городах строятся без надежной защиты от биоповреждения, без гарантии от затопления собственными внутренними водами. Следовательно, до 20% жителей городов — лиц с атопическим реагированием на АГ — потенциальные больные аллергиями.

Микогенная респираторная аллергия. Аллергический микогенный ринит проявляется затруднением носового дыхания, выделением серозного, слизистого секрета из носа, приступами чихания, ощущением инородного тела в полости носа. Риноскопия выявляет бледность и отечность слизистой оболочки средней носовой раковины. При цитологическом анализе отделяемого из носа определяются эозинофилы, в ранней стадии процесса — базофилы. Если в процесс вовлекаются слизистые оболочки глотки, появляются жалобы на болезненные ощущения при глотании (аллергический назофарингит). Процесс может захватывать область гортани (аллергический ларингит) с отеком голосовых связок, что проявляется сухим, «лающим» кашлем, осиплостью голоса, в тяжелых случаях развивается стеноз гортани («ложный круп»). Такие состояния чаще развиваются у детей, склонных к экссудативным реакциям.

Аллергический микогенный трахеит и трахеобронхит проявляются приступообразным сухим навязчивым кашлем. Аускультативно определяется жесткое дыхание, сухие хрипы.

Микогенная бронхиальная астма. Возможны несколько вариантов микогенной БА.

1. Атопическая БА

— бытовая БА, ее причины: домашняя пыль, споры плесневых грибов;

— экологически обусловленная микогенная БА возникает в районах расположения заводов по производству генетически чужеродных для человека продуктов — гаптенных или готовых антигенов для их жителей; в таких условиях возможны массовые вспышки аллергозов среди детей и взрослых;

— профессионально обусловленная БА у сотрудников гидролизного производства, птицефабрик и животноводческих хозяйств;

2. Инфекционно-зависимая БА

— микогенная БА с интрапульмональной локализацией очага инфекции;

— микогенная БА с экстрапульмональной локализацией очага инфекции.

3. Обособленные нозологические формы микогенных респираторных аллергозов:

- аллергический бронхолегочный аспергиллез;
- экзогенный аллергический альвеолит, заболевание преимущественно сельских жителей, в последние годы встречается реже, чем в прошлом.

Атопическая БА развивается при попадании спор плесневых грибов или мелкодисперсных продуктов микробиологических производств извне. Основной клинический признак астмы — приступ удушья с затруднением выдоха, возникающий в результате спазма гладкой мускулатуры бронхов и нарушения бронхиальной проводимости. Развитию приступа предшествуют продромальные симптомы: заложенность носа, секреция, чихание, часто мучительный коклюшеподобный кашель. Приступ астмы почти всегда наступает вечером или ночью. В тяжелых случаях вследствие длительного бронхоспазма развивается картина «немого» легкого, возникают ателектатические и эмфизематозные участки легкого, нарастает дыхательная недостаточность.

При длительном контакте с клетками и спорами грибов в организме образуются преципитирующие антитела класса IgG, они связывают поступающие АГ в иммунные комплексы, в межальвеолярных перегородках развивается интенсивный аллергический процесс III типа. Доказано, что грибы *Aspergillus*, *Candida* и другие могут активизировать комплемент по альтернативному пути, и, следовательно, вызывать воспалительный процесс.

Бытовая микогенная БА возникает в условиях образования колоний плесневых грибов в жилищах и системе вентиляции. При этом воздух помещений загрязняется спорами плесневых грибов, составляющих часть неседиментирующей пыли. По нашему опыту, опасность сенсибилизации спорами плесневых грибов возникает при степенях загрязнения воздуха, превышающих 500 колониеобразующих единиц (КОЕ) грибов, то есть спор, в 1 м³ воздуха. Именно этот уровень — 500 КОЕ в 1 м³ воздуха — рекомендован ВОЗ для жилых помещений [7]. По нашим наблюдениям опасность развития микогенной аллергии формируется в следующих условиях [2]. Видимые перманентно существующие колонии плесени в квартире всегда представляют угрозу создания опасных для здоровья уровней контаминации воздуха помещения, они служат источником грибкового загрязнения воздуха. Другими источниками загрязнения воздуха могут оказаться залитый водой подвал, стройплощадка, соседнее здание в состоянии ремонта или расположенный в непосредственной близости от жилья мусоросборник (городская помойка).

Примером экологически обусловленной микогенной БА может служить массовая заболеваемость респираторными аллергозами в районах микробиологического синтеза для получения кормовых добавок из непищевого сырья. В семидесятые — восьмидесятые годы XX века в СССР было налажено крупнотоннажное производство кормового продукта — паприна, по сути своей дрожжевой биомассы не патогенного

для человека штамма *Candida maltosa*. Готовый продукт — дрожжевая масса — высушивался до порошкообразного состояния, при этом часть порошка попадала в воздух жилых районов и сенсибилизировала население. Только закрытие крупнотоннажного производства кормовых дрожжей на всей территории СССР привело к ликвидации вспышек массовой БА.

Инфекционно-зависимая микогенная БА протекает в двух вариантах: интрапальмональная (источник сенсибилизации — в органах дыхания) и экстрапальмональная (источник сенсибилизации — за пределами легких, например, дисбиоз толстой кишки с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida*).

В диагностике микогенной бронхиальной астмы большое значение приобретает выяснение этиологии и эпидемиологии болезни.

Клинические признаки микогенных аллергозов неспецифичны. И в патогенезе микогенной БА нет таких механизмов, которые требовали бы иного, чем при других вариантах БА, патогенетического лечения. Поэтому больной микогенной БА может длительное время получать стандартную терапию, основу которой составляют ингаляционные глюкокортикостероиды. Вместе с тем, установление микогенного компонента в патогенезе астмы может помочь врачу принять действенные меры, направленные на устранение микотического аллергена. Только правильно собранный анамнез может явиться поводом для рекомендации о микологическом обследовании квартиры.

Рост плесени на стенах и других поверхностях квартиры после протечек или в результате поступления влаги из подвалов или водных коммуникаций (водоснабжение, отопление или канализация) должны послужить мотивом микологического обследования квартиры и самого пациента. Обнаружение повышенного количества спор грибов в воздухе жилых помещений продиктует вполне определенные действия для устранения источника загрязнения квартиры. С другой стороны, микологическое обследование пациента и обнаружение у него микогенной сенсибилизации должно быть отправным моментом для поисков источника аллергена, то есть, прежде всего, обследования места жительства. Следовательно, к микогенной аллергии всегда нужно относиться как к инфекционному заболеванию, только источником аллергена может быть в одних случаях внешний, в других внутренний очаг инфекции.

В диагностике БА, кроме данных анамнеза и клинической картины болезни, имеет значение определение функции внешнего дыхания, общий анализ крови с определением количества эозинофилов, рентгенологическое исследование легких [8]. Учитывая частоту микогенного варианта БА, необходимы микроскопия и посев мокроты или бронхоальвеолярных смывов на специальные среды для выявления грибкового компонента, определение общего IgE в сыворотке крови, исследования с АГ микромицетов для выявления специфических IgE и IgG. И АГ, и АТ могут длительно циркулировать в крови даже после успешного окончания лечения. В таких случаях нужно проследить их динамику, снижение их уровня при после-

довательном исследовании укажет на ожидаемый эффект терапии [9, 10].

Критериями диагноза, таким образом, должно быть сочетание типичной клиники БА и положительных проб с АГ грибов. Идеально для диагноза микогенной аллергии установление источника аллергена. Обнаружение самих возбудителей при микроскопии биоматериалов, полученных от больного или в посевах не обязательно для диагностики атопических форм микогенной аллергии. Их выявление подтверждает диагноз, а отсутствие не служит основанием для его исключения.

У взрослых и детей старших возрастов могут быть проведены и кожные пробы с аллергенами грибов, предпочтительно уколочным методом, однако они не обязательны, если диагноз доказан другими приемами. Детям до 5 лет проведение аллергических кожных проб противопоказано.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) выделен в самостоятельную клиническую форму хронического специфического микогенного воспаления бронхов с развитием реакции гиперчувствительности I и 3 типов при колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. [11].

Способствуют заболеванию врожденная предрасположенность к атопическим реакциям, загрязнение воздуха спорами мицелиальных грибов. У больных АБЛА происходит снижение количества и активности специфических Th2-, CD4+ клеток крови. В течение заболевания в бронхах образуются мукоидные пробки, содержащие плесневые грибы и сопровождающиеся формированием проксимальных бронхоэктазов и эозинофильных инфильтратов в лёгких. В поздние стадии заболевания развивается фиброз лёгких.

Основной клинический признак АБЛА: постоянный или приступообразный бронхообструктивный синдром, являющийся поводом для постановки диагноза БА, с которым больной может наблюдаться и лечиться длительное время; картина дополняется мигрирующими инфильтратами в лёгких, болями в грудной клетке. При кашле выделяется мокрота с коричневыми включениями и слизистыми пробками, содержащими элементы грибов.

По поводу бронхоспазма больным назначают глюкокортикостероиды (ГКС), приводящие к ремиссии заболевания, однако по мере лечения развивается резистентность к стероидам, начинается новое обострение на фоне кортикостероидной зависимости. Постепенно в сроки до 10–11 лет развивается фиброз лёгких и недостаточность функции внешнего дыхания. С учетом этой особенности — зависимости течения болезни от применения стероидной терапии — принято выделять пять стадий заболевания: I — острая, II — ремиссия на фоне применения стероидов, III — обострение, IV — глюкокортикостероидозависимая астма и V — фиброз. У больных АБЛА без применения ГКС не отмечается такой периодичности, ухудшение состояния происходит постепенно по мере прогрессирования структурных и функциональных изменений легких и бронхов.

Диагностика АБЛА строится на данных аллерго-микологического обследования. Характер и выраженность признаков АБЛА зависят от стадии процесса. В ранние стадии АБЛА выявляются двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения системных стероидов, признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок (симптом кольца). В поздние стадии — двусторонние проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы, признаки фиброза и утолщения плевры, выявляемые методом КТ. На ранних стадиях АБЛА находят признаки бронхиальной обструкции, а по мере прогрессирования болезни — сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений.

Методами микроскопии и посева мокроты можно выделить *Aspergillus* spp., что подтверждает микотическую колонизацию бронхов. Эозинофилия более $0,4 \times 10^9/\text{л}$ характерна для первой стадии и обострения болезни. Во время ремиссии и на стадии фиброза количество эозинофилов может становиться нормальным.

При АБЛА значительно повышается, особенно на ранних стадиях, ещё до клинических проявлений и при обострениях, уровень общего IgE в сыворотке крови — более 1000 мкг/л. Во время ремиссии на поздних стадиях количество общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* spp. выявляют в начале или при обострении заболевания. Кожная проба с антигеном грибов рода *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Кроме того, сама проба может вызвать обострение АБЛА. Помимо применения перечисленных диагностических методов, необходимо микологическое обследование жилых и больничных помещений.

Критерии диагностики АБЛА:

- бронхообструктивный синдром;
- мигрирующие инфильтраты на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких;
- проксимальные бронхоэктазы;
- увеличение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови (более $0,4 \times 10^9/\text{л}$);
- увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови более 1000 мкг/л;
- выявление специфических IgE и IgG к *Aspergillus* spp. в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus* spp.
- выделение *Aspergillus* spp. из мокроты и бронхоальвеолярного смыва.

Для постановки диагноза АБЛА необходимо не менее 6 из представленных критериев диагностики. В то же время, достаточно убедительны для постановки диагноза и начала лечения и 4 критерия: бронхообструктивный синдром, мигрирующие инфильтраты в лёгких, высокая эозинофилия и положительная одна из серологических проб с АГ мицелиальных грибов.

Лечение микогенной аллергии в атопическом варианте проводится общепринятыми методами, рекомендованными современными международными соглаше-

ниями. Предпочтительно назначение стероидов в ингаляционной форме, дозирование проводится по общепринятым методам лечения бронхиальной астмы.

Решающее значение в лечении микогенной аллергии имеет выявление источника сенсибилизации и его устранение. Это помогает не только продлить ремиссию, но во многих случаях может способствовать практическому излечению от болезни. Устранение внешнего источника сенсибилизации, например, ремонт дома или переселение в другое жилище, быстро приводит к элиминации аллергена из организма. Сложности может представить эндогенный очаг сенсибилизации. Помочь больному в этом случае может только лечение современными противогрибковыми средствами системного действия. При повышенной пролиферации грибов рода *Candida* в толстой кишке следует провести лечение дисбиоза, с применением, кроме пробиотиков, противогрибковых препаратов «просветного» действия, в частности нистатина или натамицина. При других локализациях инфекции этого недостаточно, потому что эти препараты не всасываются в органах пищеварения. Препарат выбора лечения кандидоза внутренних органов, в том числе бронхов или легких — флуконазол. Мицелиальные, в том числе плесневые, грибы к флуконазолу не чувствительны. Реальный выбор препарата для лечения висцеральных микозов, вызванных мицелиальными грибами, невелик — это амфотерицин-В, итраконазол, вориконазол, каспофунгин, позаконазол. Их назначают в дозах, указанных в формулярах по лечению микотической инфекции. Все виды противомикробной терапии при микогенной аллергии применяют только после купирования бронхоспастического синдрома на фоне продолжения стероидной терапии. Несоблюдение этого правила может повлечь за собой утяжеление синдрома бронхиальной обструкции, особенно при АБЛА, по причине массового поступления АГ грибов, освободившегося в результате лизиса клеток антимикотиками, в ткани больного.

И врач, и больной должны знать, что связь аллергического заболевания, вызванного микроскопическими грибами, с процессами биодеструкции здания, подтвержденная судебно-медицинской экспертизой, даёт основание для возмещения больному в судебном

порядке материального, физического и морального ущерба за счёт виновного в создании условий для роста плесневых грибов в жилых или производственных помещениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Heineman S., Van Hout G., Holand N.* Contamination of indoor environment and air conditioning. / 2nd meeting of the European Confederation of medical mycology (ЕСММ). – Brussels, April 27–29, 1995.
2. *Антонов В.Б., Беляков Н.А., Васильева Н.В. и др.* под ред. Щербо А.П. и Антонова В.Б. /Биоповреждения больничных зданий и их влияние на здоровье человека. Санкт-Петербург. 2008. 232 с.
3. *Марфенина О.Е.* Антропогенная экология почвенных грибов. М. 2005. С. 196.
4. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение. /Руководство для врачей. М. 2008. 335 с.
5. *Гамиля Абду Сауд.* Респираторные микоаллергозы и пневмомикозы у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук – СПб. 1999. С. 25.
6. *BCCM Newsletter Edition 16 Nov. 2004.* P. 1–3.
7. *WHO.* Indoor air quality: biological contaminants.// Report on a WHO meeting. Copenhagen: WHO Regional publications.–1990.– № 31. P. 1–67.
8. *Соболев А.В. и Васильева Н.В. в кн. Г.Б.Федосеева и В.И.Трофимова* «Бронхиальная астма». Санкт-Петербург. 2006. 308 с.
9. *Антонов В.Б., Аравийский Р.А., Горшкова Г.И. и др.* В кн. Медицинские лабораторные технологии. Под ред. А.И.Карпищенко. СПб.1999. Том. 2. Гл. 25.
10. *Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В.* Диагностика микозов. СПб. 2004.
11. *Rosenberg M., Patterson R., Mintzer R.* Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis //Ann. Intern. Med. – 1977. – V. 86. – P. 405–414.
12. *Антонов В.Б., Митрофанов В.С., Соболев А.В., Ярбокова Н.Д.* Лечение бронхолегочного аспергиллёза с аллергическими проявлениями. //Тер. архив. – 1994. – Т.66, № 3. – С.61–63.