

ПЛЕСЕНИ В ДОМЕ (ОБЗОР)

Митрофанов В.С., Козлова Я.И.

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина
Санкт-Петербургской медицинской академии
последипломного образования, Санкт-
Петербург, Россия

© Митрофанов В.С., Козлова Я.И., 2004

*В сырых зданиях часто отмечают запах плесени или нередко обнаруживают явные проявления роста плесневых грибов, что вызывает серьезную обеспокоенность относительно их потенциального воздействия на здоровье. В результате было проведено много исследований зданий и помещений, поврежденных сыростью и плесневыми грибами. Позднее появилось довольно большое число статей в средствах массовой информации, а также случаи судебных разбирательств в связи с возникновением серьезных заболеваний как возможного результата воздействия плесеней, находящихся в помещениях, особенно в отношении гриба *Stachybotrys chartarum*. Однако в то время как многие авторы сообщают о четкой взаимосвязи между загрязнениями помещений грибами и заболеваниями, тщательный анализ литературы показывает, что реальная картина представляется более запутанной, чем кажется с первого взгляда.*

Ключевые слова: домашние плесени, микогенная аллергия, микотоксины, синдром больного здания, *Stachybotrys chartarum*

INDOOR MOULDS (REVIEWS)

Mitrofanov V.S., Kozlova Y.I.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology,
Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate
Education, Russia

© Mitrofanov V.S., Kozlova Y.I., 2004

*Damp buildings often have a moldy smell or obvious mold growth. This has caused concern regarding potential health effects of moldy indoor environments. As a result, there have been many studies of moisture- and mold-damaged buildings. More recently, there have been a growing number of articles in the mass media and of lawsuits claiming severe illness as a result of indoor mold exposure, particularly to *Stachybotrys chartarum*. However, while many authors report a clear relationship between fungal contaminated indoor environments and illness, close examination of the literature reveals a much more confusing picture.*

Key words: indoor mold, indoor environment, fungal allergy, mycotoxin, sick building syndrome, *Stachybotrys chartarum*

ВВЕДЕНИЕ

С давних времен постулатом являлось то, что наличие влажности и плесени в доме и на работе оказывает вредное воздействие на здоровье. Платт и соавт. [1] установили, что лица, проживающие в сырых, заплесневелых зданиях, предъявляют значительно больше жалоб на здоровье. Брюнкриф и соавт. [2] обнаружили проблемы со здоровьем у более чем 6000 детей в шести штатах США и сообщили, что сырость в доме являлась значимым фактором риска для респираторных и других заболеваний в этой возрастной группе. Список симптомов обычно включал жалобы со стороны верхних дыхательных путей, а также головную боль, раздражение глаз, носовые кровотечения, заложенность носа, кашель, простудные симптомы и иногда жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако причинные отношения между влажностью в помещении и заболеваниями до сих пор остаются не вполне ясными. Установление причин такой взаимосвязи осложняется чрезвычайным разнообразием химических веществ, присутствующих в воздухе помещений. Эти загрязнители воздуха включают самые различные летучие органические вещества типа толуола, бензола, алкенов, ароматических углеводородов, эфиров, спиртов, альдегидов и кетонов, а также радон, продукты горения, двуокись серы, двуокись азота, углекислый газ, озон и почти вездесущий формальдегид. Отмечено, что некоторые виды работ (фотокопирование, воздействие компьютерных мониторов) также служили причиной возникновения болезненных симптомов. Другие исследователи предположили, что на здоровье также могут оказывать влияние недостаточное освещение, наличие органического мусора, особенности ландшафта, системы электроснабжения, уровень вентиляции, температура, шум и запыленность. То же следует отнести к табачному дыму. В связанных с пребыванием в здании (помещении) жалобах также определенную роль могут играть и психосоциальные факторы. Кроме того, окружающая среда внутри помещений содержит самые разнообразные микроорганизмы, а также продукты их метаболизма, включая эндотоксины и микотоксины. Часто бактериальная нагрузка может быть намного большей, чем грибковая.

Известно, что большинство грибов могут выживать в очень широком температурном диапазоне, однако для оптимального роста им необходима высокая абсолютная и относительная влажность. Самая низкая относительная влажность, поддерживающая рост плесневых грибов, составляет приблизительно 75%, хотя для оптимального роста грибов рода *Stachybotrys* необходима намного более высокая — приблизительно 93% при температуре 25 °C. Впрочем, повышение температуры и наличие пригодного для питания субстрата могут вести к выживанию грибов и при более низкой влажности. Наличие загрязнений, восприимчивой окраски или бумажных обоев не так необходимо для роста плесневых грибов, как

влажность. Следует помнить, что, наряду с влиянием на рост грибов, влажность сама по себе может быть критическим фактором для формирования так называемого «синдрома больного здания», так как она влияет на развитие пылевых клещей и уровень озона. Список наиболее часто выделяемых в помещениях плесневых грибов представлен в таблице 1.

Таблица 1.

Список наиболее часто выделяемых внутри помещений плесневых грибов (Фанг и соавт., 2003 [3]).

Род	Источники
<i>Alternaria</i>	Растения, яблоки, капуста, сыры, цитрусовые, фрукты, злаки, свинина, картофель, томаты
<i>Aspergillus</i>	Почва, гниющие растения и овощи, ткани, кожа, текстиль, сыры, консервированное мясо
<i>Basidiomyces</i>	Сухая гниль, древесная гниль
<i>Cladosporium</i>	Мертвые растения, старые оконные рамы, почва, текстиль, кожа, сыры, злаки
<i>Fusarium</i>	Почва, бекон, бобы, кукуруза, морковь, сыры, капуста, лук, картофель, томаты
<i>Penicillium</i>	Почва, компост, гниющие овощи, винные погреба, кожа, ткани, бумага, фрукты
<i>Stachybotrys</i>	Почва, гниющие растения, целлюлоза, сено, солома
<i>Trichoderma</i>	Почва, гниющая древесина. Злаки, фрукты, томаты, сладкий картофель, бумага, текстиль.
<i>Trichophyton</i>	Почва, кожные чешуйки, ногти

Частота выделения грибов в сырых зданиях.

Проведенными в Северной Америке перекрестными опросными исследованиями выявлено, что от 27 до 36% домов имеют проблемы с плесенью [4,5]. Горни и соавторы (2002) [6] привели результаты тестов, которые включали исследование качества воздуха внутри помещений в самых разных странах, и представили еще более высокие цифры — от 42 до 56%. В Европе наличие сырости и грибов в домах было обнаружено: в Великобритании — от 17 до 46% домов, в Нидерландах — от 15 до 18% и в Финляндии — в 15% наблюдений. Тревожит тот факт, что признаки наличия плесени или первичные, связанные с сыростью, дефекты обнаружили в 80% выбранных вслепую домах, обследованных гражданскими инженерами, имеющими специальную подготовку по определению признаков протечек или конденсации влаги.

В сырых зданиях были выделены различные виды плесневых грибов. В одном исследовании наиболее часто обнаруживали *Penicillium* (96%), *Cladosporium* (89%), *Ulocladium* (62%), *Geomyces pannorum* (57%) и *Sistronema brinkmannii* (51%) [7]. В целом же в 94% жилых помещений авторы нашли 66 разновидностей мицелиальных грибов и дрожжи. В отличие от вышеупомянутых грибов, *Stachybotrys* spp. находили значительно реже — в 12,8% помещений и в 4,5% всех проб. В подавляющем большинстве исследований грибы *Stachybotrys* также имели низкую распространенность [8]. Однако на основании некоторых более поздних работ было сделано предположение, что эти грибы могут встречаться более часто, чем первоначально предполагали.

Источники спор грибов, находящихся в помещении, могут находиться как снаружи, так и внутри здания. В северном климате, в течение холодной и снежной погоды, споры из внешней среды практически не попадают в дома. В течение теплого периода в домах как в США, так и в Европе преобладали плесневые грибы *Cladosporium*, *Alternaria*, *Epicoccum*, *Fusarium* и, в меньшей степени, *Penicillium* и *Aspergillus*. Культуральное исследование воздуха в домах Мичигана обнаружили *Cladosporium*, *Alternaria*, *Epicoccum*, *Fusarium*, *Penicillium* и *Aspergillus* на протяжении сезона без заморозков [9]. В течение зимы преобладали *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, пигментированные грибы и другие виды плесневых грибов [10]. Подобные результаты были получены из 12 домов в Висконсине, где в зимний период были обнаружены *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium* и *Aspergillus fumigatus* [11]. Следует указать, что только *Penicillium* и *Aspergillus* давали существенный подъем уровней спор зимой. Эти грибы также часто обнаруживали в подвалах, подпольях, в зернохранилищах, на фруктах и овощах. Грибы рода *Aspergillus* предпочитают расти на субстратах с влажностью в пределах от 12 до 16%. *Penicillium* spp. часто наблюдают на фундаментах зданий в виде пятен зеленой плесени. *Rhizopus* spp. можно обнаружить в виде черной плесени на хлебе, а также на овощах, особенно — на луке.

Грибы рода *Stachybotrys* предпочитают расти на целлюлозе. Но, несмотря на то, что целлюлоза (особенно поврежденная водой) действительно может способствовать росту грибов *Stachybotrys*, то же самое можно отнести и к грибам *Cladosporium*, *Penicillium*, и *Aspergillus*. Грибы рода *Stachybotrys* иногда выделяли и из других субстратов, включая изоляцию на трубах, гипс, стекловолоконные обои и алюминиевую фольгу. Специфические пищевые потребности могут также объяснить недостаточное выделение грибов при культуральном исследовании и, как следствие, вероятное занижение сведений о частоте обнаружения *Stachybotrys* spp. Эти грибы развиваются более медленно, чем другие виды, и обычно зарастают другими плесеньями, особенно при отсутствии соответствующих ему культуральных субстратов. Исследования на питательных средах, созданных на основе целлюлозы, показали относительно высокую распространенность грибов рода *Stachybotrys*: культуры были выделены уже почти в 30% поврежденных водой домах [12]. Независимо от частоты обнаружения, *Stachybotrys* редко находили изолированно, а почти всегда вместе с другими грибами. Этот факт является очень существенным, так как многие другие виды грибов способны к продуцированию микотоксинов.

Домашние растения, как было доказано специальным исследованием, слабо влияют на количество спор в помещениях, включая *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium* и *Epicoccum*. Хотя число спор в домах с большим количеством растений несколько возрастает

в связи с поливкой и опрыскиванием, лабораторными исследованиями все же не показано чрезмерного количества спор непосредственно на домашних растениях [13].

Такатори и соавторы (2000) [14] установили, что в деревянных домах было значительно больше грибов, чем в бетонных. Классифицируя типы грибов, присутствующих в домашней пыли в домах, где проживали больные бронхиальной астмой, авторы установили, что вне зависимости от конструкции жилища, наиболее высоким был уровень осмотических грибов (группа А) и грибов, которые выживают в относительно сухих условиях (группа В), в то время как грибы, которые нуждаются в очень высокой влажности (группа D), присутствовали в малых количествах:

Группа А: Осмотические или ксерофильные грибы, преимущественно *Aspergillus restrictus*, *Eurotium* и *Wallemia*.

Группа В: Грибы, выживающие длительное время в относительно сухих условиях, преимущественно *Aspergillus* (исключая *A. restrictus*) и *Penicillium*.

Группа С: Грибы, выживающие в относительно влажных условиях и чувствительные к недостатку влаги. В эту группу входят многие грибы: *Acremonium*, *Alternaria*, *Arthrinium*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Phoma* и др.

Группа В: Грибы, выживающие только в очень влажных условиях и очень чувствительные к «сухости»: *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Trichoderma* и дрожжи.

Другими японскими авторами было установлено, что использование кондиционеров уменьшает количество спор грибов в помещении на две трети [15].

Оценка экспозиции и технические проблемы в определении содержания грибов в помещениях. Хотя доступные исследования и обеспечивают объективную информацию о микроорганизмах окружающей среды внутри помещений, имеются существенные проблемы, связанные, прежде всего, с методикой забора материала. Самый традиционный метод (выставленные чашки с агаром – метод седиментации по Коху) не обеспечивает адекватные расчеты количества оседаемых микробов из воздуха. Для этого необходимо использование специальных устройств типа пробоотборника Андерсена или аппарата Кротова. Для определения количества спор в воздухе также применяют ловушки Булкарда, где воздух проходит через устройство со скоростью 10 литров в минуту, и частицы оседают на ленте барабана с записью в течение 7 дней. Эти ловушки определяют число спор в кубическом метре воздуха за определенный период времени и могут быть использованы как внутри помещений, так и снаружи. После того, как споры собраны, проводят их микроскопирование. Однако многие споры, включая споры грибов рода *Aspergillus*, аскоспоры и базидиоспоры практически невозможно различить по их морфологии.

Даже используя устройства количественного учета, между практически идентично полученными пробами возможны огромные различия (до 1000 раз). Та-

ким образом, исследование единичных проб воздуха представляется недостаточно достоверным. Кроме того, исследование необходимо проводить без применения, так как «агрессивных» методов забора материала в помещении (например, с использованием пылесоса), когда можно получить более высокие количественные показатели, чем это имеет место фактически. Хантер и соавт. (1988) [7] обнаружили, что механическое воздействие непосредственно на места роста и чистка ковров пылесосом (методы, часто использованные в обзорах) вызывают значительное временное увеличение числа спор в воздухе. После механического воздействия на колонии роста плесневых грибов (например, просто протирая их рукой) наблюдали значительное увеличение числа спор плесневых грибов (в 33 раза). На реальное количество спор в воздухе также влияют и другие факторы: наличие ковров, домашних животных, увлажнителей воздуха и кондиционеров. Наконец, важную роль при попытке количественного определения некоторых видов грибов может играть размер самих частиц (клеток): например, быстрое оседание больших спор грибов рода *Ulocladium*, вероятно, объясняет недостаточную представленность их в пробах воздуха.

Еще одна проблема с определением количества грибов внутри помещений касается отбора самих проб. Как было отмечено выше, *Stachybotrys* spp. редко обитают изолированно от других плесеней. Они часто присутствуют в местах, где имеются и другие виды грибов, а также бактерии, клещи и просто органические субстраты. Однако большинство исследователей использовали методы, которые были избирательно направлены на определение *Stachybotrys* и их микотоксинов при игнорировании других микроорганизмов [16].

Впрочем, существует мнение, что вообще нет необходимости проводить микологическое исследование помещения, если имеется видимый рост грибов, поскольку в любом случае показано их удаление (чистка, устранение загрязненного материала) и контроль за влажностью воздуха.

Воздействие на здоровье людей, проживающих в сырых помещениях, оказывают не только споры/клетки грибов, но и клеточные фрагменты, которым до сих пор уделяли мало внимания. Доказано, что мелкие частички (менее 2,5 мкм) четко обуславливают побочные эффекты на здоровье людей. Установлено, что значительное количество иммунологически активных частиц имеют размеры существенно меньшие, чем споры, выделяющиеся с поверхностей, загрязненных грибами. Очень маленькие частички (0,3 мкм) количественно превышали число спор более чем в 320 раз. Проблема распознавания таких частиц состоит в том, что мелкие и очень мелкие клеточные фрагменты невозможно обнаружить традиционными методами исследования образцов биоаэрозолей. Однако предварительными находками фрагментов мицелия (большие фрагменты, обнаруживаемые при световой микроскопии) подтверждена такая возмож-

ность. Показано, что концентрация фрагментов грибов в воздухе помещений достигает уровня от 29 до 146 частичек в м³, т.е. до 6,3% всех элементов [17,18]. Мэделин и Мэделин [19] сообщили, что частички мицелия часто отрываются от загрязненных поверхностей и некоторые из этих фрагментов остаются жизнеспособными и могут прорастать.

Грибы в помещениях и заболевания человека.

Грибы в целом, и плесени, в частности, могут вызывать заболевания человека тремя путями:

1. Прямая инфекция. Плесневые грибы вызывают эти виды заболеваний очень редко и преимущественно у больных с серьезными иммунодефицитными состояниями.

2. Грибы могут вызывать аллергические реакции, которые обычно обусловлены вдыханием или попаданием на слизистые оболочки частиц плесневых грибов. Аллергию могут вызывать как живые, так и мертвые грибы.

3. Грибы могут продуцировать токсины, которые вызывают болезненные реакции у людей и животных. Основным путем поступления их в организм является желудочно-кишечный тракт — с загрязненной токсигенными грибами пищи. Некоторые микотоксины являются очень сильными ядами.

В этом обзоре мы разбираем только вторую и третью формы воздействия грибов на организм, поскольку инфекции, вызываемые грибами, обычно рассматриваются как отдельные нозологические формы.

Большинство исследований, в которых описано влияние на здоровье человека влажности и плесени внутри помещений, базируется на субъективных и ретроспективных (анкетных) опросах. Лишь немногие исследования включали результаты физикального обследования или диагностических тестов. В таком подходе заключены очевидные потенциальные проблемы. Чтобы исследовать достоверность описываемых самими больными симптомов, некоторые исследователи сравнили сообщения родителей о кашле у детей с ночной регистрацией кашля посредством записи на магнитофон [20]. В результате показано чрезвычайно низкое соответствие между этими двумя измерениями. Кроме того, родители-курильщики обычно занижали сведения о кашле у их детей. Та же самая группа исследователей проверила объективность ответов на вопросы, в которых указывалось на присутствие плесени внутри помещений в сравнении с объективным измерением наличия плесени (например, измерение уровня эргостерола в воздухе) [21]; обнаружено, что если имелись сообщения о характерном плесневом запахе или протечках, то плесени обнаруживали больше, и что когда указывали на наличие «пятен плесени», было найдено пенициллов и аспергиллов вдвое больше. Однако информация о присутствии плесени или протечек была недостаточно объективной: так, например, пациенты-аллергики, даже несмотря на низкие уровни жизнеспособных грибов в пыли, чаще сообщали о

наличии видимых проявлений грибкового роста, в то время как курильщики отмечали видимые плесневые поражения реже. В целом, погрешность была довольно высокой, и явно имел место выраженный субъективный фактор, что заставило авторов сделать заключение, что все-таки следует обязательно проводить объективные измерения, а не анкетные опросы.

И в другом исследовании взаимосвязи между видимым ростом плесени в помещениях и симптомами авторы попробовали подтвердить результаты объективными тестами [22]. Используя ту же самую группу, как и в их предыдущей работе ($n = 403$ дома), они сравнили сообщения о респираторных симптомах с объективными измерениями, включая наличие в воздухе эргостерола, пыли, определяя число жизнеспособных спор грибов и проведя ночную регистрацию кашля. Несмотря на относительное увеличение на 25-50% частоты симптомов в случаях, когда имелись сообщения о присутствии плесени в доме, ни симптомы, ни записи кашля не были связаны с объективным наличием грибов. Знаменательно, что авторы этой работы, являясь фактическими сторонниками связи заболевания с наличием плесени в доме, делают заключение о том, что субъективные жалобы являются неадекватными «измерителями» патологии, притом, возможно, даже очень серьезной. Ретроспективные субъективные анкетные опросы, в лучшем случае, позволяют лишь сделать предположение о наличии неблагоприятного воздействия. Подобные отрицательные результаты были получены при исследовании субъективных неврологических жалоб при определении «синдрома больного здания» [23].

Такие результаты могут объяснить довольно неуверительные данные в более ранних исследованиях. Например, некоторые авторы заявляли о связи между детской астмой и влажными заплесневелыми помещениями [24]. В то время как в ретроспективных анкетных опросах сообщалось о большем количестве хрипов, кашле и симптомах простуды у детей, проживающих в поврежденных сыростью зданиях, частота выявленного бронхоспазма в этой и контрольной группах никак не различалась. Таким образом, несмотря на сделанные в работе выводы о том, что существовала причинная связь между плесенью в доме и хрипами, никаких объективных свидетельств этого получено не было. В других исследованиях, в которых утверждалось, что влажность и плесень связаны с респираторными инфекциями, кашлем и хрипами, также нет различий в частоте астмы между группами [25].

Диагностика микогенной аллергии. Диагностика любых аллергических заболеваний основана на клинических симптомах, кожных пробах и тестах *in vitro* с использованием радиоаллергосорбент-теста (РАСТ) или иммуноферментного анализа (ИФА), реже — на провокационных тестах. Кожные пробы — самый простой метод определения IgE к специфическим аллергенам. Обычно используют два метода

для диагностики к аллергенам грибов — это прик-тест (укольный) и внутрикожные пробы. Прик-тест лучше коррелирует с анамнезом, методами определения специфических IgE *in vitro* и провокационными ингаляционными тестами. К тому же внутрикожные пробы дают большее количество ложноположительных результатов, чем прик-тест.

Разнообразие потенциальных аллергенных грибов существенно больше, чем перечень их в имеющихся диагностических аллергопанелях и реагентах для кожных тестов. В связи с этим особое значение придается исследованию проб воздуха, что позволяет, если известны найденные в воздухе виды грибов, сузить спектр используемых тестов. На основании аэробактериологических исследований, проведенных в различных частях мира, анализа результатов кожных тестов и исследования аллергенов грибов, было установлено, что в список тестов для кожных проб нужно включать как минимум *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Epicoccum nigrum*, *Fusarium roseum* и *Penicillium chrysogenum*. В то же время оптимальной скрининговой панели грибковых аллергенов в настоящее время в продаже нет. Также важно отметить, что представленный список не включает базидиомицеты.

Установление диагноза микогенной аллергии является довольно трудной задачей. Развитию четких представлений об аллергии к грибам мешает слишком большое разнообразие потенциально аллергенных грибов, нестабильность и вариабельность их аллергенов, отсутствие соглашения по современной номенклатуре грибов и не всегда адекватный выбор материала-источника для приготовления аллергена. В связи с этими и рядом других факторов, изучение грибковых аллергенов происходит медленнее по сравнению с другими аэроаллергенами. Это относится к абсолютному большинству аллергенов, хотя как исключение можно назвать *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus* и *Cladosporium herbarum*.

Аллергические реакции на грибы.

Аллергические реакции от воздействия плесневых грибов на легочную ткань хорошо описаны в очень широком диапазоне: от воспаления верхних дыхательных путей (риниты) с сопутствующим конъюнктивитом до тяжелой бронхиальной астмы, аллергического бронхолегочного аспергиллеза и экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА).

Данные кожного тестирования позволяют предполагать, что минимально от 3 до 10% взрослых и детей во всем мире имеют аллергию к грибам. Одного четкого установленного уровня аллергизации нет, и в разных работах приводится различная частота, которая может составлять от 3 до 91% — в зависимости от обследованной популяции и аллергенов, использованных для тестирования, и видов грибов. Например, в некоторых популяциях реакция на коммерческий аллерген *Cladosporium herbarum* варьирует от 12 до 65%. Удивительно, что в другой группе экстракт из мицелия *Epicoccum nigrum* выявил гиперчувстви-

тельность у 70% обследованных лиц, а коммерческий аллерген — только у 6% этой же самой группы. Совершенно ясно, что истинная частота микогенной аллергии не будет установлена до появления стандартных аллергенов [26].

Хотя коммерческие аллергены для кожных тестов не стандартизованы и дают довольно вариабельные результаты, исследованиями, проводимыми во всем мире, доказывают, что гиперчувствительность к грибам выявляют довольно часто, особенно — среди лиц с бронхиальной астмой. Аллергические реакции на грибковые аллергены, затрагивающие нижние дыхательные пути, встречаются более часто, чем пыльцевая аллергия. Это доказано провокационными тестами, когда при ингалировании спор или их экстрактов возникал бронхоспазм. Нереспираторные проявления микогенной аллергии, такие как пищевая аллергия или контактная крапивница встречаются очень редко. С респираторными симптомами микогенной аллергии связаны более чем 80 видов грибов. Эпидемиологические и клинические исследования были сфокусированы на основных видах, таких как *Alternaria* spp., *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp. и *Penicillium* spp. На основании эпидемиологического исследования в США установлено, что 3,6% жителей были сенсibilизированы к грибам *Alternaria alternata* [27]. У лиц с астмой и ринитами частота положительных кожных тестов к этому грибу была еще выше. До 80% астматиков в США имели положительные кожные пробы к одному или более видам грибов. Из 1286 детей-астматиков, проживающих в городах США, у 38,3% были выявлены положительные кожные пробы к *Alternaria* spp., по сравнению с 35,8% — к тараканам и 34,6% — к домашней пыли [28]. Гиперчувствительность к *Alternaria* также связывают с тяжелой, жизненно-угрожающей бронхиальной астмой [29]; это связывают с тем, что такая гиперчувствительность имеет возрастную зависимость, а также с уровнем высвобождения аллергенов из спор и активностью протеаз этого гриба [30]. Тем не менее, следует помнить, что обычно у атопиков не бывает аллергии только к грибковым аллергенам. Так в одном исследовании из 6000 пациентов лишь у 1% была аллергия лишь к *Alternaria alternata* [31]. Зависимость от возраста при сенсibilизации к аллергенам грибов отметили также другие авторы [32], в исследовании которых, включавшем 1070 больных бронхиальной астмой, наиболее высокая частота не резко выраженной сенсibilизации к аллергену *Penicillium notatum* была 18,1% у лиц в возрасте старше 61 года. Наиболее высокий уровень сенсibilизации к *C. albicans* (27,3%) был отмечен в возрастной группе от 51 до 60 лет. Примечательно, что высокий уровень сенсibilизации к клещу *Dermatophagoides pteronissimus* (96,8%) был в возрастной группе от 11 до 20 лет.

Некоторые исследования говорят также о клинической значимости (как аллергенов) грибов *Candida*, *Malassezia*, *Trichophyton*, описана аллергия к спорам *Basidiomycetes* [33].

Существует вероятная связь клинических проявлений с размерами алергоактивных частиц, поскольку аллергические реакции возникают непосредственно в местах депозиции аллергена. Большинство ингалируемых частиц >10 мкм (такой размер имеет большинство зерен пыльцы и самые большие споры грибов) оседает в носоглотке и ассоциируется с симптомами в носу или глазах, что наиболее четко проявляется при поллинозе. Напротив, частицы <10 мкм, и, особенно, <5 мкм могут проникать в нижние дыхательные пути, где аллергические реакции могут проявляться как бронхиальная астма. Споры грибов, различающиеся по размерам, вызывают симптомы как со стороны верхних, так и нижних дыхательных путей. Вдобавок, еще более маленькие частицы, типа фрагментов спор сами могут быть аллергенами.

Несмотря на заявления о том, что загрязнение зданий плесневыми грибами сопряжено с усилением симптомов бронхиальной астмы, имеется очень мало объективных данных, подтверждающих это положение. Например, в одном из немногих исследований, в котором использовали спирометрию с провокационным метахолиновым тестом, не установлено снижения дыхательной функции [34]. Другие авторы сообщали о снижении диффузионной способности легких у лиц с респираторными симптомами, работающих в так называемых «проблемных» зданиях, но никаких изменений в других функциональных дыхательных тестах выявлено не было. В результате так и осталось неясным, были ли эти симптомы связаны с пребыванием в здании или же были вызваны другими причинами [35].

В небольшом исследовании в Финляндии сообщено о новых случаях бронхиальной астмы у жителей в поврежденных влагой зданиях, которые провоцировались ингаляционными тестами с грибами *Sporobolomyces salmonicolor*, но в то же время заболевание не являлось IgE-опосредованным [36]. В свою очередь Йааккола и соавторы (2002) [37] выявили увеличение риска развития бронхиальной астмы в связи с наличием видимых признаков наличия плесневого роста и запаха плесени на рабочем месте, тогда как только лишь наличие протечек или пятен сырости с астмой никак не коррелировало. Исследование, проведенное в 1997–2000 гг. в Финляндии, включило 521 случай впервые выявленной астмы и 932 контроля в возрастном интервале от 21 до 63 лет. Было установлено, что особенно чувствительны к воздействию плесневых грибов на рабочем месте женщины, молодежь и курильщики.

Несколько исследовательских групп сообщили о связи между сенсibilизацией *Alternaria* spp. (выявлена определением специфических IgE) и бронхиальной астмой, но связь была не такая четкая, как между астмой и обычными бытовыми аллергенами. Рейюла и соавторы (2003) [38] обследовали 6376 больных с проявлениями аллергии, используя прик-тест с аллергеном *C. herbarum*, и у 1504 — с *A. alternata*. Наличие положительных реакций было выявлено

у 2,8% и 2,7% обследованных соответственно. У 40 человек определили положительную пробу на тот и другой аллерген. Это были больные с аллергическими заболеваниями, которые также имели реакции и на другие аллергены, включая бытовые, пыльцевые и аллергены из других грибов. Был сделан вывод о малой клинической значимости и редкой встречаемости IgE-опосредованной сенсibilизации к указанным наиболее распространенным аллергенам в Финляндии.

Уровень сенсibilизации к грибам у больных бронхиальной астмой, проживающих в Новгородской области, составил 47,7%. Больные были сенсibilизированы преимущественно к аллергенам *Alternaria* spp., *Candida albicans*, *Penicillium* spp. и *Cladosporium* spp.[39]. Авторы установили, что частота высева плесневых грибов из воздушной среды помещений не коррелировала с уровнем и частотой микогенной сенсibilизации. Такая же низкая корреляция обнаружена как голландскими исследователями [40], так и американцами при обследовании астматиков, проживающих в Канаде [41].

В то время как связь содержащегося в воздухе 1-3-β-D-глюкана со случаями воспаления дыхательных путей и бронхиальной астмой довольно широко обсуждается, для такого утверждения имеется очень мало доказательств.

Случаи экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА) после воздействия плесеней в помещениях были обычно связаны с грибами рода *Penicillium*, главным образом — при установке дефектных систем вентиляции [42]. Хотя причиной ЭАА летнего типа в Японии до сих пор принято считать *Trichosporon cutaneum*, исследования, подтверждающие это положение, страдают недостатком объективных данных. Следует отметить, что в 11 домах, где происходили эти случаи, было выделено 3 536 штаммов самых разнообразных грибов [43]. В группе китайских школьных учителей, имевших контакт с заплесневелым сахарным тростником, аллергический альвеолит развился у 42%. У больных было выявлено повышение общего уровня IgE, а на сахарном тростнике были обнаружены *Penicillium* spp. и *Mucor* spp. [44].

Хелблинг и соавт. (2003) [44] привели данные по клинической эффективности специфической иммунотерапии (СИТ) в четырех контролируемых исследованиях против аллергии к двум видам грибов: *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum*. Высказано предположение, что использование рекомбинантных аллергенов может дать новые перспективы для диагностики и СИТ при микогенной аллергии.

Микотоксины и их влияние на здоровье человека. Токсигенные грибы были подробно представлены ранее в статье Елинова [45].

Клинические токсикологические синдромы, связанные с попаданием с пищей больших количеств микотоксинов, хорошо описаны у животных в широком диапазоне: от внезапной смерти до замедления роста и снижения репродуктивной функции. Эффек-

ты, оказываемые на людей, значительно менее хорошо определены (таблица 2).

Таблица 2.

Заболевания человека и животных, связанные с микотоксинами (по Кюхну и Гханноуму (2003) [16] с изменениями)

Токсины	Виды грибов	Заболевания
Высоковероятные и четко установленные причинные агенты		
Алкалоид	<i>Claviceps purpurea</i>	Эрготизм (гангренозный и конвульсивный)
Аматоксин	<i>Amanita spp.</i>	Отравление ядовитыми грибами
Афлатоксин	<i>Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticus</i>	Афлотоксикоз, гепатит, рак, детский цирроз
Вомитоксин, деоксиниваленол	<i>F. graminearum</i>	Анорексия
Зеараленон	<i>Fusarium spp.</i>	Преждевременное телархе ¹
Охратоксин	<i>Aspergillus ochraceus, Penicillium Viridicatum</i>	Балканская эндемичная нефропатия, опухоль моче-точника
Стеригматоцистин	<i>Aspergillus versicolor</i>	Рак
Трихотецены (Т-2 токсин, ДАС)	<i>Fusarium, Myrothecium, Trichoderma, Cephalosporium spp.</i>	Алиментарная токсическая алейкия, стахиботритоксикоз и др.
Эрговалин	<i>Acremonium coenophialum</i>	Отравление овсянницей
Возможные причинные агенты		
Метаболиты	<i>Fusarium equiseti</i>	Болезнь Кашина-Бека ²
Метаболиты	<i>Fusarium graminearum</i>	Болезнь «красной плесени» (Akakabi-byo) ³
Метаболиты	<i>Phoma sorghina</i>	Болезнь Оньялай (Onyalai) ⁴
3-нитропропионовая кислота	<i>Arthrinium spp.</i>	Детский нейротоксикоз
Фумонизин	<i>Fusarium moniliforme</i>	Рак пищевода
Патулин	<i>Penicillium expansum</i>	Опухоли
Пеникрем	<i>Aspergillus spp., Penicillium spp.</i>	Тремор
Рубратоксин	<i>Penicillium rubrum</i>	Гепатотоксичность
Секалоновая кислота D	<i>Penicillium oxalicum</i>	Тератогенный эффект
Циклопиазоновая кислота	<i>Aspergillus spp., Penicillium spp.</i>	Отравления Кодуа (Kodua) ⁵
Цитринин	<i>Penicillium citrinin</i>	Нефротоксичность
Маловероятные или ошибочно установленные причинные агенты		
Афлатоксин	<i>Aspergillus spp.</i>	Синдром Рейе ⁶ , квашиоркор
Глиотоксин	<i>Aspergillus, Trichoderma spp.</i>	СПИД
Зеараленон	<i>Fusarium spp.</i>	Цервикальный рак
Т-2 токсин	<i>Fusarium spp.</i>	Пеллагра
Циклоспорин	<i>Various species</i>	СПИД
Цитреовиридин	<i>Penicillium spp.</i>	Кардиальная бери-бери

Примечание:

¹ Телархе – раннее преждевременное развитие молочных желез

² Болезнь Кашина-Бека – дегенеративная артропатия, которую связывают с употреблением воды с высоким содержанием железа.

³ Болезнь «красной плесени» (Akakabi-byo) – заболевание, встречающееся только в Японии, которое связывают с употреблением в пищу пораженного плесенью риса и других зерновых культур. Симптомы включают анорексию, тошноту, рвоту, головную боль, боли в животе, понос и судороги.

⁴ Болезнь Onyalai (приобретенная тромбоцитопеническая пурпура) – часто фатальное заболевание, описанное в тропической Африке, сопровождающееся тромбоцитопенией и кровоточащими язвами во рту и в глотке. Считается, что причиной является отравление лекарствами, которые назначают колдуны.

⁵ Отравления Кодуа – описанные в Индии отравления загрязненным семенем проса.

⁶ Синдром Рейе (Reye's) – редкое заболевание, возникающее в детском возрасте. Оно характеризуется развитием у ребенка энцефалита в сочетании с недостаточностью функции печени. Часто такие симптомы появляются на стадии выздоровления ребенка от какой-либо перенесенной ранее вирусной инфекции. Причина развития данного заболевания неизвестна, однако считается, что одним из виновников его возникновения является аспирин; поэтому данное лекарство не рекомендуется назначать детям в возрасте до 12 лет, если в этом нет особой необходимости.

Из таблицы 2 видно, что микотоксины оказывают свое основное токсическое действие при попадании внутрь с загрязненной пищей. Здесь также отметим следующие положения: во-первых, грибы, загрязняющие продукты, с большой натяжкой можно назвать грибами помещений; во-вторых, если не касаться пищевых отравлений по своей сути, интересен следующий вопрос: может ли человек получить расстройство здоровья, вдыхая микотоксины в виде аэрозолей в реальных условиях жилого помещения? Ингаляционные воздействия больших доз микотоксинов практически связаны исключительно с профессиональными факторами. Связь микотоксикозов с заболеваниями, обусловленными воздействием на здоровье факторов внутренней среды помещений, в настоящее время не доказана [46,47].

ЛИТЕРАТУРА

1. Platt S.D., Martin C.J., Hunt S.M. et al. Damp housing, mould growth, and symptomatic health state // Br. Med. J.-1989.- Vol.298.- P.1673-1678.
2. Brunekreef B., Dockery D.W., Speizer F.E. et al. Home dampness and respiratory morbidity in children // Am. Rev. Respir. Dis.- 1989.- Vol.140.- P.1363-1367.
3. Fung E., Hughson W.G. Health effects of indoor fungal bioaerosol exposure // Appl. Occup. Environ. Hyg. -2003. – Vol.18, №7.- P.535-544.
4. Dales R. E., Burnett R., Zwanenburg H. Adverse health effects among adults exposed to home dampness and molds // Am. Rev. Respir. Dis. -1991. – Vol. 143. – P.505-509.
5. Spengler J. D., Neas L., Nakai S., Dockery D. et al. Respiratory symptoms and house characteristics, In P. Kalliokoski, M. Jantunen, and O. Seppanen (ed.). Health effects. Proceedings of Indoor Air 93 Conference, vol. I. Gummerus Oy, Jyväskylä, Finland -1993.- P. 165-171.

6. Górny R.L., Reponen T., Willeke K. Fungal fragments as indoor air biocontaminants // Appl. Environment. Microbiol.-2002. – Vol. 68, №7.- P.3522-3531.
7. Hunter C.A., Grant B., Flannigan B. et al. Mould in buildings: the air spora of domestic dwellings // Int. Biodeterior.- 1988.- Vol.24 – P.81-101.
8. Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Горшкова Г.И. Микобиота некоторых жилых помещений в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Проблемы медицинской микологии -1999.- Т.1, №3 – С.41-43.
9. Solomon W.R. Assessing fungal prevalence in domestic interior // J. Allergy Clin. Immunol.-1975.-Vol.56.-P.235-242.
10. Moser M., Cramer R., Menz G. Cloning and expression of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I/a (rAspI/a) with IgE binding and type I skin test activity // J. Immunol.-1992.-Vol.149.- P.454-460.
11. Hirsch, S. R., Sosman J. A. A one-year survey of mould growth inside twelve homes// Ann. Allergy -1976. – Vol. 36. – P. 30-38.
12. Etzel R., Rylander R. Indoor mold and children's health // Environ. Health Perspect. -1999.- Vol.107(Suppl. 3) – P.463.
13. Burge J.A., Solomon W.R., Mailenberg M.L. Evaluation of indoor plantings as allergen exposure sources // J. Allergy Clin. Immunol. -1982.-Vol.70.- P.101.
14. Takatori K., Saito A., Yasueda H. et al. The effect of house design and environment on fungal movement in homes of bronchial asthma patients// Mycopathologia.- 2000.-Vol.152 –P.41-49.
15. Namada N., Fujita T. Effect of air-conditioner on fungal contamination//Atmospheric Environment -2002.-Vol.36.- P.5443-5448.
16. Kuhn D.M., Ghannoum M.A. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: infectious disease perspective // Clinical Microbiology Reviews.-2003.- Vol.16- P.144-1142.
17. Li D.W., Kendrick B. A year-round comparison of fungal spores in indoor and outdoor air// Mycologia-1995.-Vol.87.-P.190-195.
18. Robertson L.D. Monitoring viable fungal and bacterial bioaerosol concentrations to identify acceptable levels for common indoor environments// Indoor Environ.-1997.-Vol.6.- P.295-300.
19. Madelin T.M., Madelin M.F. Biological analysis of fungi and associated molds In. C.S. Cox and C.M. Atches (ed.), Bioaerosol handbook. Lewis Publ./CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. 1995.- P.361-386.
20. Dales, R. E., J. White, C. Bhungara, E. McMullen. Parental reporting of children's coughing is biased // Eur. J. Epidemiol. – 1997. – Vol. 13- P.541-545.
21. Dales, R. E., Miller D., McMullen E.. Indoor air quality and health: validity and determinants of reported home dampness and moulds // Int. J. Epidemiol. – 1997. – Vol. 26. – P.120-125.
22. Dales, R. E., Miller D., White J. Testing the association between residential fungus and health using ergosterol measures and cough recordings// Mycopathologia -1999.- Vol.147 – P.21-27.
23. Otto, D., Molhave L., Rose G., Hudnell H. K., House D. Neurobehavioral and sensory effects of controlled exposure to a complex mixture of volatile organic compounds // Neurotoxicol. Teratol. — 1990.- Vol.12 – P.649-652.
24. Strachan D. P. Damp housing and childhood asthma: validation of reporting of symptoms// Br. Med. J. -1988.- Vol. 297-P.1223-1226.
25. Taskinen, T., Hyvarinen A., Meklin T. Asthma and respiratory infections in school children with special reference to moisture and mold problems in the school // Acta Paediatr.- 1999.- Vol.88. – P.1373-1379.
26. Dziadzio L.K., Bush R.K. Assessment and control of fungal allergen// Current allergy and asthma reports.-2001.- Vol.1.- P.455-460.
27. Gergen P.J., Turkeltaub P.C., Kovar M.G. The prevalence of skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the second National Health and Nutrition Examination Survey// J. Allergy Clin. Immunol. -1987.- Vol.80.- P.669-679.
28. Lopez M., Salvaggio J.E. Mold-sensitive asthma// Clin. Rev. Allergy-1985.-Vol.3.- P.183-196.
29. O'Holleran M.T., Yunginger J.W., Offord K.P. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma// N.Engl. J. Med. – 1991.- Vol.324.-P.359-363.
30. Kauffman H.F., van der Heide S. Exposure, sensitisation, and mechanisms of fungus-induced asthma // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2003.- Vol.3(5)- P.430-437.
31. Horst M., Hejjaoui A., Horst V. et al. Double-blind placebo-controlled rush immunotherapy with standardized *Alternaria* extract // J. Allergy Clin. Immunol.- 1990.- Vol.85.- P. 460-472.
32. Tsai J.J., Chen W.C. Different age of asthmatic patients affected by different allergens// J. Microbiol. Immunol. Infect. – 1999.- Vol. 32.- P. 233-238
33. Horner W.E., Helbling A., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. Fungal allergen// Clinical Microbiology Reviews.-1995.- Vol.8- P.1161-1179.
34. Muzi, G., M. dell'Omo, G. Abbritti et al.. Objective assessment of ocular and respiratory alterations in employees in a sick building // Am. J. Ind. Med. — 1998.- Vol. 34.- P.79-88.
35. Hodgson, M. J., P. Morey, W. Y. Leung et al. Building-associated pulmonary disease from exposure to *Stachybotrys chartarum* and *Aspergillus versicolor*// J. Occup. Environ. Med. -1998. – Vol. 40 – P.241-249.

36. Seuri, M., K. Husman, H. Kinnunen et al. An outbreak of respiratory diseases among workers at a water-damaged building -a case report// Indoor Air -2000.- Vol.10 – P.138-145.
37. Jaakkola M.S., Nordman H., Piipari R. et al. Indoor dampness and molds and development of adult-onset asthma: a population-based incident case-control study// Environ. Health Perspect.- 2002.- Vol. 110. -P. 543-547.
38. Reijula K., Leino M., Mussalo-Rauhamaa H. et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum* // Ann. Allergy Asthma Immunol.-2003.- Vol.91,№3- P.280-287.
39. Ковзель Е.Ф., Соболев А.В., Митрофанов В.С. Характер микогенной сенсибилизации у больных бронхиальной астмой, проживающих в Новгородской области// Проблемы медицинской микологии-2003.-Т.5,№3.-С.17-19
40. Beaumont F., Kauffman H. E., de Monchy J. G. R., Sluiter H. J., de Vries K. Volumetric aerobiological survey of conidial fungi in the North-East Netherlands, II: comparison of aerobiological data and skin tests with mould extracts in an asthmatic population// Allergy.- 1985.- Vol. 40.- P.181-186.
41. Tarlo S.M., Fradkin A., Tobin R.S. Skin testing with extracts of fungal species derived from homes of allergy clinic patients in Toronto, Canada // Clin. Allergy-1988.-Vol.18.-P.45-52.
42. Acierno, L. J., Lytle J. S., Sweeney M. S. Acute hypersensitivity pneumonitis related to forced air systems- a review of selected literature and a commentary on recognition and prevention.// J. Environ. Health -1985.- Vol. 48. — P.138-141.
43. Yoshida, K., Ando M., Sakata T., Araki S. Prevention of summer-type hypersensitivity pneumonitis: effect of elimination of *Trichosporum cutaneum* from the patients' homes // Arch. Environ. Health -1989.- Vol..44.- P. 317-322.
44. Helbling A., Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy// Curr. Allergy Asthma Rep. – 2003.- Vol.3(5)- P.447-453.
45. Елинов Н.П. Токсигенные грибы в патологии человека // Проблемы медицинской микологии -2002.- Т.4,№3 – С.3-7.
46. Miller J.D., Rand T.G., Jarvis B.B. Stachybotris chartarum: cause of human disease or media darling?// Med. Mycol.-2003.- Vol.41.-P.271-291.
47. Charmaan J.A., Terr A.I., Jacobs R.L. Toxic mold: phantom risk vs science// Ann. Allergy Asthma Immunol.-2003.- Vol.91,№3.- P.217-219.

Поступила в редакцию журнала 15.05.2004

Рецензент: В. Я. Ильина

