

# Сенсибилизация к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом в Самаре

К.С. Мазоха, д.м.н. М.В. Манжос, к.м.н. Л.Р. Хабибулина, к.м.н. Е.В. Асеева, к.м.н. Е.Ю. Сырцова

Медицинский университет «Реавиз», Самара

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить частоту и клинико-аллергологические особенности сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом в г. Самаре.

**Материал и методы:** клинико-аллергологическое обследование проведено 494 пациентам с симптомами аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) в возрасте от 3 до 70 лет. Для изучения частоты сочетанной грибковой и пыльцевой сенсибилизации отобрано 140 пациентов с наличием специфических IgE-АТ к грибам рода *Alternaria* и пыльцевым аллергенам. Аллергокомпонентная диагностика проведена 50 пациентам с сенсибилизацией к пыльце полыни и симптомами АР и БА в июле — сентябре: sIgE к nArt v1, nAmb a1, rAlt a1. Проведено определение IgE к экстракту амброзии трехраздельной (*Amb t*).

**Результаты исследования:** грибковая сенсибилизация выявлена у 32,1% детей и 20,3% взрослых пациентов, пыльцевая — у 39,9% детей и 46,8% взрослых с явлениями АР/БА. В структуре грибковой сенсибилизации доминировала гиперчувствительность к грибам рода *Alternaria*, которая встречалась у 97,2% детей и 81,3% взрослых. Сочетанная сенсибилизация к аллергенам пыльцы и *Alternaria* диагностирована у 17,6% детей и 10,1% взрослых с симптомами АР/БА. В структуре сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* сочетанная гиперчувствительность к пыльце составила 56,2% у детей и 61,5% у взрослых. У детей с сочетанной сенсибилизацией к *Alternaria* и пыльце растений коморбидная патология (АР + БА) диагностировалась в 2,6 раза чаще, чем у пациентов без сопутствующей пыльцевой аллергии. Косенсибилизация к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений является фактором риска формирования БА в детском возрасте, увеличивая его на 44%. Компонентная аллергодиагностика выявила повышенный уровень sIgE к rAlt a1 у 10% больных с сенсибилизацией к полыни.

**Заключение:** полученные данные позволяют оптимизировать диагностику, лечение и профилактику респираторных аллергических заболеваний у пациентов с сочетанной грибковой и пыльцевой сенсибилизацией в г. Самаре.

**Ключевые слова:** поллиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма, *Alternaria*, грибковая сенсибилизация, пыльцевая сенсибилизация, коморбидная патология.

**Для цитирования:** Мазоха К.С., Манжос М.В., Хабибулина Л.Р. и др. Сенсибилизация к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом в Самаре. РМЖ. 2022;8:35–38.

## ABSTRACT

Sensitization to *Alternaria* spp. in patients with pollinosis in Samara

K.S. Mazokha, M.V. Manzhos, L.R. Khabibulina, E.V. Aseeva, E.Yu. Syrtsova

Medical University "Reaviz," Samara

**Aim:** to assess the prevalence and to describe the clinical features of allergic sensitization to *Alternaria* spp. in patients with pollinosis in Samara.

**Patients and Methods:** clinical and allergological examination was carried out in 494 patients, 3–70 years old, who had symptoms of allergic rhinitis (AR) and asthma. To assess the prevalence of combined fungal and pollen sensitization, 140 patients with the presence of specific IgE-Abs against *Alternaria* and pollen allergens were selected. Component-resolved diagnostics was used in 50 patients with sensitization to pollen and symptoms of AR and asthma in July–September — sIgE to nArt v1, nAmb a1, rAlt a1. The assessment included measurements of *Ambrosia trifida* (*Amb t*) extract-specific IgE.

**Results:** fungal sensitization was revealed in 32.1% of pediatric and 20.3% of adult patients, pollen sensitization in 39.9% of children and 46.8% of adults with AR/asthma manifestations. The structure of fungal sensitization was characterized by dominating hypersensitivity to *Alternaria* spp., which occurred in 97.2% of children and 81.3% of adults. Combined sensitization to pollen and *Alternaria* allergens was found in 17.6% of children and 10.1% of adults who had symptoms of AR/asthma. As regards the structure of sensitization to *Alternaria* spp., combined hypersensitivity to pollen was found in 56.2% of children and 61.5% of adults. In children with combined sensitization to *Alternaria* spp. and plant pollen, the prevalence of comorbidity (AR+asthma) was 2.6 times higher than in patients without a co-occurring pollen allergy. Co-sensitization to *Alternaria* spp. and plant pollen is a risk factor for developing childhood asthma, increasing its probability by 44%. Using component-resolved allergy diagnostics, the elevated levels of sIgE to rAlt a1 were determined in 10% of patients with mugwort sensitization.

**Conclusion:** the study findings will help to optimize diagnosing, management and prevention of respiratory allergic diseases in patients with combined fungal and pollen sensitization in Samara.

**Keywords:** pollinosis, allergic rhinitis, asthma, *Alternaria*, fungal sensitization, pollen sensitization, comorbidities.

**For citation:** Mazokha K.S., Manzhos M.V., Khabibulina L.R. et al. Sensitization to *Alternaria* spp. in patients with pollinosis in Samara. RMJ. 2022;8:35–38.

## ВВЕДЕНИЕ

Споры плесневых грибов могут обуславливать формирование сенсибилизации и развитие аллергических заболеваний у человека. Основной путь сенсибилизации — аэрогенный. Описано более 300 таксонов плесневых грибов, которым присущи свойства аллергенов. Доминирующими при развитии сенсибилизации являются грибы родов *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* [1]. Для Самарского региона характерно доминирование спор грибов рода *Alternaria* над *Cladosporium*. При этом предельно допустимые концентрации спор *Alternaria* (100 спор/м<sup>3</sup>) варьируют от 6 до 81% за месяц с максимальными значениями в июле — сентябре [2].

Споры грибов рода *Alternaria* являются преимущественно аллергеном внешней среды, число грибковых спор выше в сельскохозяйственных регионах, где в несколько раз превышает норму во время уборки урожая. В сухую и ветреную погоду, когда температура воздуха и скорость ветра достигают наибольших значений, наблюдается увеличение концентрации спор в атмосферном воздухе, а во время дождя уровень спор снижается [3].

Споры плесневых грибов могут проникать в дыхательные пути и являться этиологическим фактором, инициирующим развитие респираторной аллергопатологии, в том числе бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) [4]. Споры грибов значительно мельче пылевых зерен, их размер составляет около 2–30 мкм (размер пыльцы 10–100 мкм), что обуславливает возможность их проникновения в дистальные отделы бронхов, поэтому грибковую сенсибилизацию чаще всего связывают с развитием БА [1, 5].

Так как наибольшая концентрация спор грибов в атмосферном воздухе наблюдается в летние месяцы, аллергия к плесневым грибам может протекать под видом поллинозов. Гиподиагностика грибковой сенсибилизации у данной группы пациентов может негативно влиять на эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

**Цель исследования:** изучить частоту и клинико-аллергологические особенности сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом в г. Самаре.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-аллергологическое обследование проведено 494 пациентам с симптомами АР и БА: 68% — дети в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст 7,7±3,8 года), 32% — взрослые от 18 до 70 лет (средний возраст 43,1±14,2 года). В дальнейшем из них отобрано 140 пациентов с наличием специфических IgE-АТ к грибам рода *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* и 50 пациентов с симптомами АР/БА в июле — сентябре. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Диагноз АР и БА устанавливали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [6, 7].

Специфические IgE-АТ к респираторным аллергенам определяли методом иммуноблота («Респираторная панель» RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Германия). В состав панели входят аллергены: *D. pteronyssinus*; *D. farina*; смесь луговых (злаковых) трав; пыльца ржи, березы, ольхи, лещины, дуба, полыни, подорожника; шерсть собаки, кошки, лошади, хомяка, морской свинки, кролика;

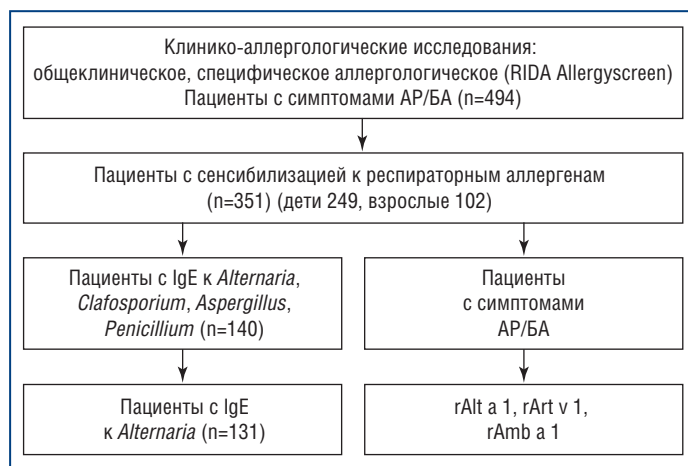


Рис. 1. Дизайн исследования

*Alternaria*; *Cladosporium*; *Penicillium*; *Aspergillus*. Уровень специфических IgE-АТ определяли в международных единицах (IU/ml), а также в классах 0–6. Также изучен уровень IgE к экстракту амброзии трехраздельной (Amb t), широко распространенной в Самарском регионе, период пыления которой совпадает с вегетационным периодом грибов рода *Alternaria* [8].

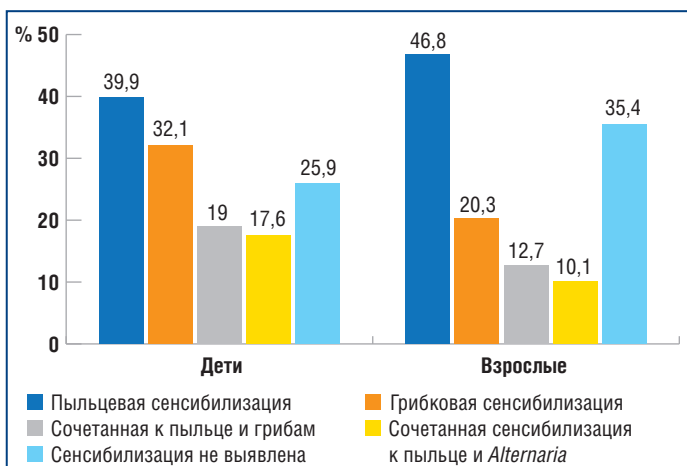
Аллергокомпонентная диагностика проведена 50 пациентам с сенсибилизацией к пыльце полыни / амброзии трехраздельной и с симптомами АР и БА в июле — сентябре, среди них 10% — дети (средний возраст 16,4±0,5 года) и 90% — взрослые (средний возраст 34,9±10,1 года), 38% мужчин и 62% женщин. У этой подгруппы пациентов были изучены специфические IgE-АТ к мажорным аллергокомпонентам полыни, амброзии полыннолистной, *Alternaria* (Art v 1, Amb a 1, Alt a 1).

В дальнейшем у пациентов с гиперчувствительностью к грибам рода *Alternaria* оценивали частоту клинических форм АР/БА в зависимости от вида сенсибилизации — с ко-сенсибилизацией (*Alternaria* и пылевые аллергены) и без пылевой сенсибилизации. В план клинико-функционального обследования пациентов входило исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (функционально-фармакологическая проба с сальбутамолом в ингаляционной дозе 100 мкг у детей и 200 мкг у взрослых). При наличии показаний пациентам дополнительно проводились консультации оториноларингологом и пульмонологом.

Статистическая обработка данных проводилась с применением методов вариационной статистики. Значимость различия для частотных показателей анализировали с использованием критерия  $\chi^2$ . Для оценки риска развития БА у детей и взрослых с различными вариантами пылевой и грибковой сенсибилизации рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ AtteStat, версия 10.5.1, статистических формул программы Microsoft Excel, версия 5.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования у 74,1% (249/336) детей и 64,5% (102/158) взрослых была диагностирована гиперчувствительность к одному из аллергенов.



**Рис. 2.** Частота выявления сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам у детей и взрослых с симптомами АР/БА в г. Самаре

Наиболее часто выявлялась пыльцевая сенсibilизация — у 39,9% взрослых и 46,8% детей. Грибковая сенсibilизация была выявлена у 32,1% (108/336) детей и 20,3% (32/158) взрослых пациентов (рис. 2).

В структуре грибковой сенсibilизации доминировала гиперчувствительность к грибам рода *Alternaria*, которая встречалась в 97,2% случаев у детей и в 81,3% случаев у взрослых. Сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* диагностирована у 42,2% (105/249) детей и 25,5% (26/102) взрослых с АР/БА. В структуре сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* сочетанная гиперчувствительность к пыльце составила 56,2% (59/105) у детей и 61,5% (16/26) у взрослых.

У детей с косенсibilизацией к *Alternaria* и пыльце растений АР был выявлен в 98,3% (58/59) случаев, без наличия сопутствующей сенсibilизации к пыльце — в 95,6% (44/46) случаев ( $\chi^2=0,7$ ,  $p=0,7206$ ). В целом БА диагностирована у 35,6% (21/59) детей с косенсibilизацией и у 17,4% (8/46) детей без наличия сопутствующей сенсibilизации к пыльце растений ( $\chi^2=4,3$ ,  $p=0,1174$ ). Частота коморбидной патологии (АР+БА) у детей с косенсibilизацией к *Alternaria* и пыльце была выше в 2,6 раза по сравнению с клиническими вариантами без сопутствующей пыльцевой аллергии — 33,9% и 13,0% соответственно ( $p=0,0489$ ). Среди взрослых пациентов частота клинических форм АР/БА с разными

вариантами сенсibilизации к *Alternaria* и пыльцевым аллергенам была статистически незначима (рис. 3).

Проведенные расчеты показали, что сочетанная сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений является фактором риска формирования БА в детском возрасте (ОШ 2,625, 95% ДИ 1,035–6,655). Риск развития БА при этом увеличивается на 44% (относительный риск 1,443, 95% ДИ 1,049–1,986).

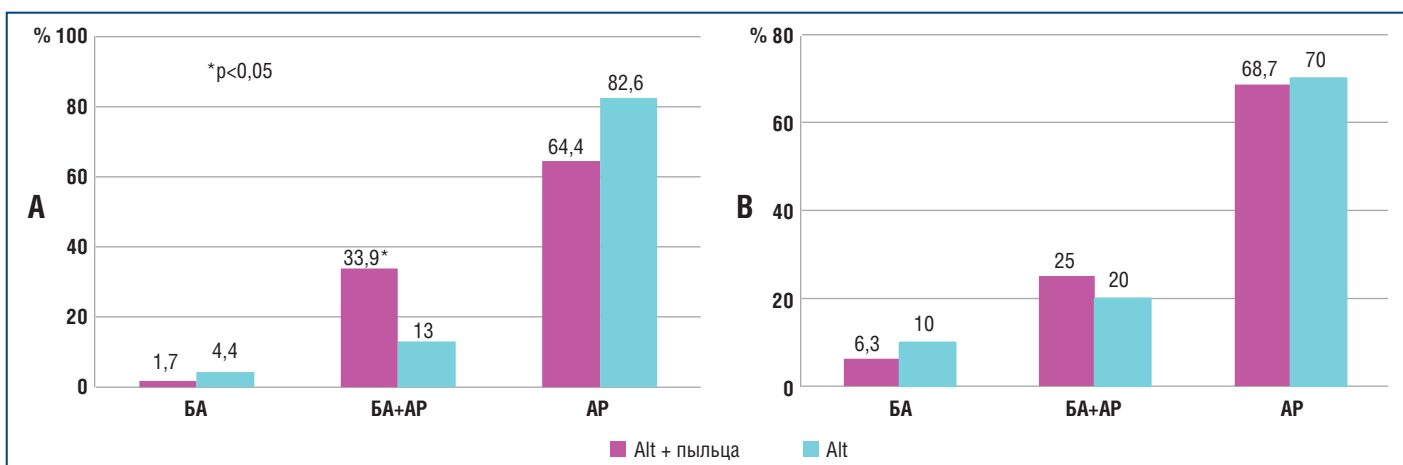
С учетом того, что клинические проявления аллергии к грибам совпадают с периодом обострения поллиноза, была проведена молекулярная диагностика грибковых аллергенов у больных с симптомами АР/БА в июле — сентябре. Полученные данные позволили выявить наличие IgE-АТ к мажорному аллергену *Alternaria* Alt a 1 у 10% больных, Art v 1 — у 76%, Amb a 1 — у 32%, IgE-АТ к нативному аллергену амброзии трехраздельной *Amb. trifida* — у 78% обследованных. Удельный вес sIgE-АТ к главному аллергокомпоненту полыни (nArt v1) и нативному аллергенному экстракту амброзии трехраздельной статистически значимо не различался ( $\chi^2=0,1$ ,  $p=0,9292$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенных ранее исследованиях [9, 10] показано, что грибы рода *Alternaria* являются одними из наиболее значимых аллергенов в Европе и фактором риска развития БА.

По данным аэропаллинологических наблюдений в г. Самаре, *Alternaria* является самым распространенным грибковым аэроаллергеном [2]. Содержание спор плесневых грибов в воздушной среде региона в период третьей волны палликации сопоставимо или превышает число пыльцевых зерен, основными из которых в это время являются полынь и амброзия [11]. Доминирование спор грибов рода *Alternaria* в атмосфере г. Самары определяет их высокую этиологическую значимость как фактора респираторной аллергии в регионе. Сенсibilизация к грибковым аллергенам часто возникает у пациентов, имеющих повышенную чувствительность к аллергенам других групп, в том числе к пыльце растений, доля таких пациентов может достигать 75–80% [12].

По результатам нашего исследования, сочетанная грибковая сенсibilизация у больных поллинозом выявлена в 47,8% случаев у детей и в 27% случаев у взрослых, что соответствует результатам кожных проб среди больных



**Рис. 3.** Частота АР и БА у детей (А) и взрослых (В) с сенсibilизацией к *Alternaria* и с косенсibilизацией (*Alternaria* + пыльца)



Московского региона, где сочетанная гиперчувствительность к аллергенам пыльцы и *A. alternata* диагностирована у 36,36% больных с АР [13].

Полисенсibilизация часто способствует развитию коморбидных состояний. Более 50% пациентов с клиническими проявлениями АР и БА имеют сенсibilизацию более чем к одному аллергену [14]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором показано, что коморбидная патология (сочетание АР и БА) у детей в 2,6 раза чаще встречается при сочетанной сенсibilизации к аллергенам пыльцы и грибов рода *Alternata*.

По данным ряда авторов [15, 16], гиперчувствительность к *Alternaria* служит фактором риска формирования БА у детей и школьников.

Антигены грибов обладают адьювантными свойствами и могут усиливать воспаление, вызванное другими респираторными аллергенами (пыльцой трав) [17, 18]. Это согласуется с полученными нами результатами, показавшими, что сочетанная сенсibilизация к аллергенам грибов рода *Alternaria* и пыльце является фактором риска формирования БА в детском возрасте.

Полученные в результате исследования данные позволили выявить наличие сопутствующей сенсibilизации к rAlt a1 у 10% пациентов с истинной сенсibilизацией к пыльце полыни и амброзии, что соответствует результатам, полученным в 2019 г. в Ростове-на-Дону, где уровень sIgE к rAlt a1 у пациентов с симптомами сезонного АР составил 11,6% [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных поллинозом необходимо учитывать наличие общих периодов вегетации с максимальной концентрацией как пыльцы, так и спор плесневых грибов, доминирующих в регионе. Сочетанная сенсibilизация к *Alternaria* и пыльцевым аллергенам увеличивает частоту коморбидной патологии в детском возрасте и является фактором риска формирования БА у детей. Пациентам с поливалентной сенсibilизацией для уточнения истинного спектра сенсibilизации рекомендуется компонентная диагностика, которая дает возможность осуществить обоснованный выбор патогенетической терапии, прогнозировать течение аллергического заболевания. Молекулярная диагностика rAlt a1 может быть использована как маркер видовой сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* у больных поллинозом. Полученные данные позволяют оптимизировать диагностику, лечение и профилактику респираторных аллергических заболеваний.

## Литература

1. Fukutomi Y., Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int.* 2015;64:321–331. DOI: 10.1016/j.alit.2015.05.007.
2. Vlasova N., Mazokha K., Kavelenova L., Manzhos M. On the results of the aeropalinospore monitoring of urban air: some features of inside and inter-seasonal variability of lower fungi spores level. *E3S Web of Conferences.* 2021;265:1–5. DOI: 10.1051/e3sconf/202126502005.
3. Kustrzeba-Wójcicka I., Siwak E., Terlecki G. et al. *Alternaria alternata* and its allergens: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;47(3):354–365. DOI: 10.1007/s12016-014-8447-6.
4. 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;91(3):280–287. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63531-4.
5. Simon-Nobbe B., Denk U., Pöll V. et al. The spectrum of fungal allergy. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;145(1):58–86. DOI: 10.1159/000107578.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2021. [Federal clinical recommendations. *Bronchial asthma.* 2021 (in Russ.).]
7. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2018. [Federal clinical recommendations. *Allergic rhinitis.* 2018 (in Russ.).]
8. Национальный доклад о карантинном фитосанитарном состоянии территории Российской Федерации (Электронный ресурс). URL: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> (дата обращения: 10.03.2022). [National report on the quarantine phytosanitary state of the territory of the Russian Federation (Electronic resource.) URL: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> (access date: 10.03.2022) (in Russ.).]
9. Grinn-Gofron A. The variation in spore concentrations of selected fungal taxa associated with weather conditions in Szczecin, Poland, 2004–2006. *Grana.* 2008;47(2):139–146. DOI: 10.1080/00173130802091385.
10. Halonen M., Stern D.A., Wright A.L. et al. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1356–1361. DOI: 10.1164/ajrccm.155.4.9105079.
11. Манжос М.В., Хабибулина Л.Р., Власова Н.В. и др. Пятилетний мониторинг воздушной среды г. Самары. *Российский аллергологический журнал.* 2019;16(1):36–44. [Manzhos M.V., Khabibulina L.R., Vlasova N.V. et al. The five year monitoring of the air environment in Samara. *Russian Journal of Allergy.* 2019;16(1):36–44 (in Russ.).] DOI: 10.36691/RJA19.
12. Heinzerling L., Frew A.J., Bindslev-Jensen C. et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe — a survey from the GALEN network. *Allergy.* 2005;60(10):1287–300. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00895.x.
13. Ахакпина И.Г., Краханенкова С.Н., Добронравова Е.В., Шушпанова Е.Н. Изучение профиля гиперчувствительности к пыльцевым и грибным аллергенам в Московском регионе. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014;5:41–43. [Akhapkina I.G., Krakhanenkova S.N., Dobronravova E.V., Shushpanova E.N. The study of profile of hypersensitivity to pollen and fungal allergens in the Moscow region. *Klin Lab Diagn.* 2014;5:41–43 (in Russ.).] PMID: 25338462.
14. García-Gomero D., López-Taliedo M.D.C., Galván-Calle C. et al. Sensitization to aeroallergens in a peruvian pediatric population with allergic diseases. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(1):57–62 (in Spanish, English). DOI: 10.17843/rpmesp.2020.371.4460.
15. Black P.N., Udy A.A., Brodie S.M. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy.* 2000;55(5):501–504. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x.
16. Perzanowski M.S., Sporik R.S., Squillace P. et al. Association of sensitization to *Alternaria* allergens with asthma among school-age children. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(5):626–632. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70170-8.
17. Kim H.K., Lund S., Baum R. et al. Innate type 2 response to *Alternaria* extract enhances ryegrass-induced lung inflammation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(2):92–105. DOI: 10.1159/000356341.
18. Instanes C., Ormstad H., Rydjord B. et al. Mould extracts increase the allergic response to ovalbumin in mice. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(10):1634–1641. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02076.x.
19. Чурюкина Э.В., Назарова Е.В. Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропаллинологического мониторинга 2019 г. *Российский аллергологический журнал.* 2021;18(2):32–45. [Churyukina E.V., Nazarova E.V. Features of the fungal spectrum in the air environment in the Rostov region according to the results aeropalinologic monitoring 2019. *Russian Journal of Allergy.* 2021;18(2):32–45 (in Russ.).] DOI: 10.36691/RJA1415.