

УДК 616-022.854

doi:10.21685/2072-3032-2021-2-3

Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизацией

К. С. Мазоха¹, М. В. Манжос², Е. В. Макова³, А. С. Зацепин⁴, Е. В. Асеева⁵

^{1,2,3,4,5}Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

¹xeniamazoha@rambler.ru, ²mmv_kinel@mail.ru,

³elena.v.makova@gmail.com, ⁴mail@reaviz.ru, ⁵elenaseeva85@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Изучена распространенность и проявления сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизации в Самарском регионе. *Материалы и методы.* Проведено клинико-аллергологическое обследование пациентов с симптомами аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) – определение специфических IgE к экстрактам плесневых грибов и другим респираторным аллергенам методом иммуноблота (RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Германия), к аллергокомпонентам *Alt a 1*, *Art v 1*, *Amb a 1* (Phadia 250 с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap ISAC). *Результаты.* У пациентов была выявлена повышенная чувствительность к различным группам аллергенов, в том числе пыльцевым и грибковым. У пациентов с грибковой аллергией доминировала сенсibilизация к *Alternaria*. Сочетанная пыльцевая и грибковая сенсibilизация диагностирована у 13 % взрослых пациентов и 17 % детей. Сенсibilизация к *Alternaria* является фактором риска формирования БА в детском возрасте. Определение специфических антител IgE к *Alt a 1* позволило подтвердить наличие истинной сенсibilизации у 60 % пациентов данной группы, а также наличие сопутствующей сенсibilизации к *Alt a 1* у 10 % пациентов с истинной сенсibilизацией к пыльце полыни и амброзии. Полученные данные согласуются с результатами аэропалеонтологических наблюдений, проводимых в регионе, которые подтверждают высокую этиологическую значимость грибов рода *Alternaria* и пыльцы сорных трав в развитии респираторной аллергии у жителей г. Самары, особенно в период с третьей декады июля, характеризующейся пиковыми значениями данных аллергенов в атмосфере и появлением симптомов БА и АР у сенсibilизированных пациентов. *Выводы.* Наличие сочетанной грибковой и пыльцевой сенсibilизации влияет на клинические проявления и предполагает применение персонализированных методов лечения таких пациентов.

Ключевые слова: грибковая сенсibilизация, пыльцевая сенсibilизация, аллергический ринит, бронхиальная астма

Для цитирования: Мазоха К. С., Манжос М. В., Макова Е. В., Зацепин А. С., Асеева Е. В. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизацией // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 2. С. 27–34. doi:10.21685/2072-3032-2021-2-3

Clinical and allergological characteristics of patients with combined pollen and fungal sensitization

K.S. Mazokha¹, M.V. Manzhos², E.V. Makova³, A.S. Zatsepin⁴, E.V. Aseeva⁵

^{1,2,3,4,5}Medical university "Reaviz", Samara, Russia

© Мазоха К. С., Манжос М. В., Макова Е. В., Зацепин А. С., Асеева Е. В., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

¹xeniamazoha@rambler.ru, ²mmv_kinel@mail.ru,
³elena.v.makova@gmail.com, ⁴mail@reaviz.ru, ⁵elenaseeva85@yandex.ru

Abstract. Background. To evaluate the prevalence and clinical outcomes caused by combined pollen and fungal sensitization in Samara region. **Materials and methods.** The general and allergological observation of patients with symptoms of allergic rhinitis (AR) and bronchial asthma was performed: detection of specific IgE level to fungal extracts and other respiratory allergens (RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Germany), and to *Alt a 1*, *Art v 1*, *Amb a 1* molecules (Phadia 250 ImmunoCap ISAC). **Results.** Patients were diagnosed with hypersensitivity to various groups of allergens, including fungal and pollen allergens. Sensitization to *Alternaria* predominated among patients allergic to fungi. Combined fungal and pollen sensitization was found among 13% adults and 17% children. Sensitization to *Alternaria* is a risk factor of asthma in childhood. Detection of specific IgE to *Alt a 1* confirmed true sensitization in 60%; sensitization to *Alt a 1* was found in 10% of patients with true artemisia and ambrosia sensitization. Data obtained coordinate with results of regional aeropolinologic monitoring, which confirms the high significance of genera *Alternaria* and weed pollen in provoking respiratory allergy in Samara, especially during the period from the 3rd decade of July, which is characterized by pick concentration level of these allergens in the air and exacerbation of allergic rhinitis and asthma in sensitive patients. **Conclusion.** The existence of combined fungal and pollen sensitization influence the clinical outcomes and propose application of personalized treatment methods.

Keywords: fungal sensitization, pollen sensitization, allergic rhinitis, asthma

For citation: Mazokha K.S., Manzhos M.V., Makova E.V., Zatsepin A.S., Aseeva E.V. Clinical and allergological characteristics of patients with combined pollen and fungal sensitization. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;2:27–34. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2021-2-3

Введение

Изучение грибковой сенсibilизации привлекает внимание многих исследователей. Свойствами аэроаллергенов обладают более 300 видов микромицетов. Грибы рода *Alternaria spp* играют ведущую роль в формировании сенсibilизации населения [1, 2].

Распространенность сенсibilизации к аллергенам *Alternaria* зависит от таких факторов, как регион, возраст, наличие сопутствующих атопических заболеваний и по данным различных авторов колеблется от 0,2 до 14,4 % в популяции [1, 3–5] и от 3 до 66 % среди пациентов с различными атопическими заболеваниями [3]. Сенсibilизация к грибковым аллергенам часто возникает у пациентов, имеющих повышенную чувствительность и к аллергенам других групп, в том числе пыльце растений, доля таких пациентов достигает 75–80 % [6]. Как для растений, так и для плесневых грибов характерен вегетационный период в теплое время года, в умеренных широтах – с апреля по октябрь, что обуславливает наличие в атмосферном воздухе в этот период как пыльцевых зерен растений, так и спор плесеней. В это время происходит обострение респираторных аллергических заболеваний у сенсibilизированных пациентов. Наличие сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизации обуславливает особенности клинических проявлений, трудности при определении причинно-значимых аллергенов и при разработке тактики лечения таких пациентов.

Цель исследования: изучить распространенность сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизации в Самарском регионе и клинико-аллергологические особенности пациентов с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений.

Материалы и методы

В 2018–2019 гг. было проведено клинико-аллергологическое обследование 494 пациентов, среди них 68 % – дети в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $7,65 \pm 3,80$) и 32 % – взрослые (средний возраст $43,13 \pm 14,18$); 50 % – мужчины и 50 % – женщины. У пациентов был диагностирован аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) по Федеральным клиническим рекомендациям [7, 8].

Специфические антитела IgE к пяти видам плесневых грибов, а также пыльцевым аллергенам определяли методом иммуноблота (RIDA Allergy-screen, R-Biopharm, Германия). Уровень специфических антител IgE определяли в международных единицах (IU/ml) и в классах 1–6.

Аллергокомпонентная диагностика – определение специфических антител IgE к *Alt a 1*, *Art v 1*, *Amb a 1* (Phadia 250 с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap ISAC) была проведена двум группам пациентов.

Первая группа включала 25 пациентов с диагностированной сенсibilизацией к *Alternaria*, среди них 80 % – дети (средний возраст $7,05 \pm 2,30$) и 20 % – взрослые (средний возраст $37,54 \pm 11,14$); 64 % – мужчины и 36 % – женщины. Пациентам данной группы было проведено определение специфических антител IgE к мажорному аллергокомпоненту *Alternaria* (*Alt a 1*).

Вторая группа включала 50 пациентов с сенсibilизацией к сорным травам и симптомами АР в период третьей волны палликации, среди них 10 % – дети (средний возраст $16,40 \pm 0,54$) и 90 % – взрослые (средний возраст $34,91 \pm 10,06$); 38 % – мужчины и 62 % – женщины. У данной группы пациентов было проведено определение специфических антител IgE к мажорным аллергокомпонентам полыни, амброзии и *Alternaria* (*Art v 1*, *Amb a 1*, *Alt a 1*).

Статистическая обработка данных проводилась с применением методов вариационной статистики. Значимость различия для частотных показателей анализировали с использованием критерия χ^2 . Был выполнен расчет отношения шансов (ОШ) и определение ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ AtteStat, версия 10.5.1, статистических формул программы Microsoft Excel, версия 5.0.

Результаты

В результате проведенного клинико-аллергологического обследования у пациентов была выявлена повышенная чувствительность к различным группам аллергенов. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам чаще встречалась среди взрослых пациентов, чем у детей – 38 и 23 % ($p = 0,0103$, $\chi^2 = 7,4805$) соответственно; грибковая сенсibilизация, наоборот, с большей частотой диагностировалась у детей, чем у взрослых – 28 и 18 % ($p = 0,0322$, $\chi^2 = 6,86$) соответственно.

Среди больных с диагностированной грибковой аллергией сенсibilизация к *Alternaria* доминировала и выявлялась в 90 % случаев (рис. 1).

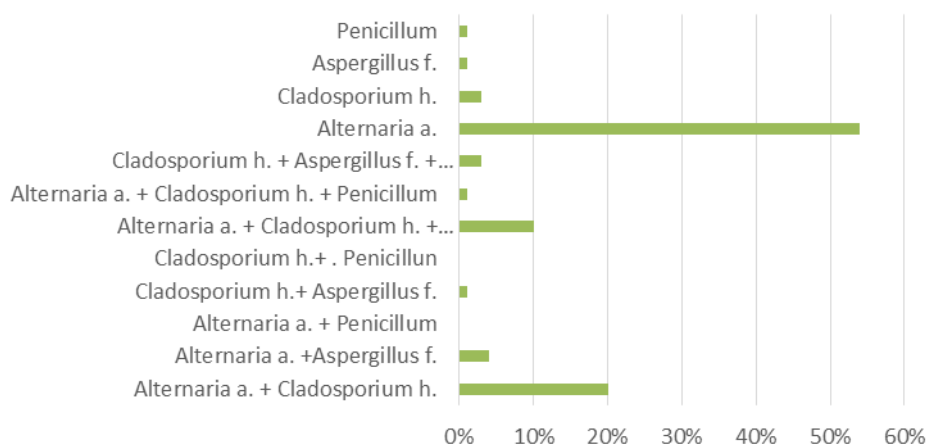


Рис. 1. Частота сенсibilизации к грибковым аллергенам у жителей г. Самары

Изолированная сенсibilизация к *Alternaria* наблюдалась у половины пациентов с грибковой сенсibilизацией (52 %) как у детей, так и у взрослых – 57 и 38 % соответственно ($p = 0,3954$, $\chi^2 = 1,8554$).

Сочетанная пыльцевая и грибковая сенсibilизация диагностировалась у 13 % взрослых пациентов и 17 % детей ($p = 0,8764$, $\chi^2 = 0,2638$).

Частота сенсibilизации к *Alternaria* и различным группам пыльцевых аллергенов была одинаковой среди детей и взрослых и составила 7–11 % ($p = 0,4423$; $\chi^2 = 9,9790$) (рис. 2).

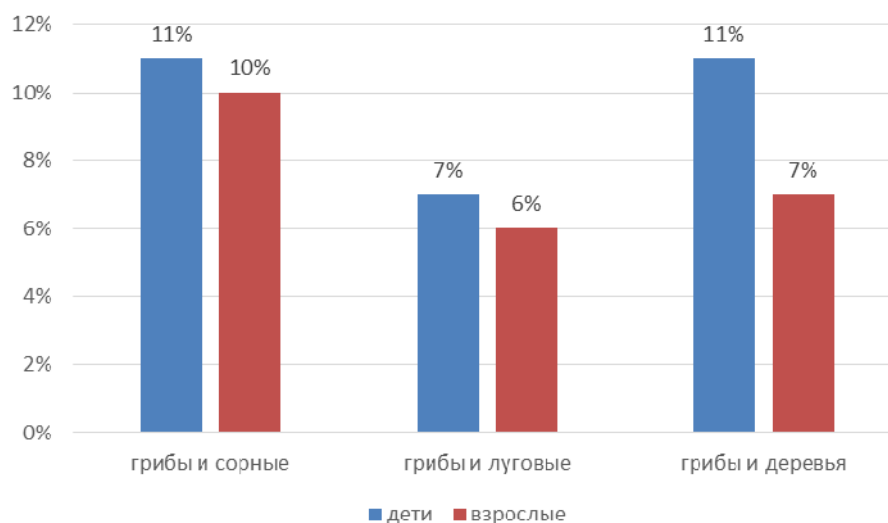


Рис. 2. Частота сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизации у детей и взрослых (%)

Частота определения главного аллергокомпонента *Alt a 1* у данной группы пациентов составила 60 % (рис. 3).

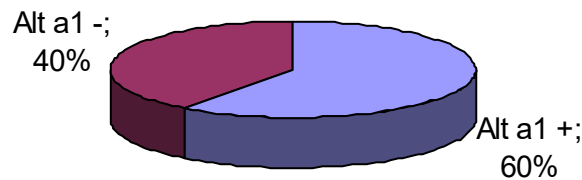


Рис. 3. Удельный вес *Alt a 1* у больных с положительными антителами IgE к нативным экстрактам *Alternaria*

Тест ранговой корреляции Спирмена показал высокую положительную и статистически значимую корреляцию между уровнем sIgE к нативным экстрактам *Alternaria* и *rAlt a 1* ($r_s = 0,758$, $p = 0,002$).

Частота положительных антител IgE к нативным экстрактам *Alternaria* (RIDA) среди всех обследованных больных (116/494) и главному аллергокомпоненту *Alt a 1* (ImmunoCap) у больных поллинозом (10/50) была сопоставимой, статистически не различалась и составила 23,5–10 % соответственно ($p = 0,3093$, $\chi^2 = 0,8567$).

У 22 % детей и 31 % взрослых с сенсibilизацией к *Alternaria* была диагностирована БА ($p = 0,6563$, $\chi^2 = 0,8421$). Нами оценен риск развития БА у больных с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria*. Проведенные расчеты показали, что сенсibilизация к *Alternaria* является фактором риска формирования БА в детском возрасте (ОШ = 2,415). Сочетанная сенсibilизация к пыльце растений и *Alternaria* не является фактором риска формирования БА (ОШ = 1,910).

Обсуждение

По данным многочисленных исследований, сенсibilизация к плесневым грибам достаточно часто выявляется у пациентов с респираторной аллергопатологией [1, 3–6, 9].

При этом грибы рода *Alternaria* играют значительную роль в сенсibilизации пациентов с АР и БА, а до 48 % имеют специфические антитела IgE только к *Alternaria* [9]. Данные, полученные в ходе проведенного нами исследования, продемонстрировали, что гиперчувствительность к *Alternaria* доминировала над гиперчувствительностью к другим плесням, составляя около 90 % в спектре грибковой сенсibilизации. При этом у 52 % пациентов данной группы была выявлена изолированная сенсibilизация *Alternaria*.

Это согласуется и с результатами аэропаллинологических наблюдений, проводимых в регионе с 2012 г., которые подтверждают высокую этиологическую значимость грибов рода *Alternaria* в развитии респираторной аллергии жителей г. Самары. Период палликации деревьев и трав в Самарском регионе наблюдается с апреля по октябрь. При этом с третьей декады июля наблюдается пыление сорных трав с доминированием в атмосфере пыльцевых зерен амброзии и полыни. Этот же период характеризуется пиковыми концентрациями спор *Alternaria* и наибольшим числом дней с превышением пороговых значений, критичных для появления симптомов обострения БА и АР [10]. В связи с этим как пыльца сорных трав, так и споры грибов *Alternaria* могут выступать в качестве причинно-значимого аллергена у больных с аллергопатологией.

Для диагностики аллергии широко используется определение уровня специфических антител IgE к различным экстрактам, которые могут иметь между собой перекрестно реактивную сенсibilизацию. В связи с этим определяемая сенсibilизация не соответствует истинной аллергии. Молекулярная (или компонентная) аллергодиагностика позволяет выявить истинную сенсibilизацию с помощью очищенных или рекомбинантных молекул аллергенов, что особенно важно у пациентов с полисенсibilизацией [11].

Начиная с 1990 г. было идентифицировано 13 белков *Alternaria*, обладающих свойствами аллергических, и они были одобрены WHO-IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee. *Alt a 1* считается единственным специфичным компонентом при аллергии к роду *Alternaria*, выявляемым у 98 % сенсibilизированных к *Alternaria* пациентов [3].

С целью получения данных о распространенности истинной сенсibilизации к *Alternaria* в регионе пациентам с сенсibilизацией к нативным экстрактам *Alternaria* было проведено определение специфических антител IgE к *Alt a 1*, что позволило подтвердить наличие истинной сенсibilизации у 60 % пациентов данной группы. Пациентам с симптомами поллиноза в период третьей волны палликации также была дополнительно проведена аллергокомпонентная диагностика грибковой сенсibilизации с определением специфических антител IgE к мажорным аллергенам *Alternaria a 1*. Полученные данные позволили выявить наличие сопутствующей сенсibilизации к *Alt a 1* у 10 % пациентов с истинной сенсibilизацией к пыльце полыни и амброзии.

Заключение

Распространенность сенсibilизации к *Alternaria* в регионе составляет 27,7 % среди детей и 14,6 % среди взрослых. Сочетанная сенсibilизация к *Alternaria* и пыльцевым аллергенам в целом диагностирована у 14 % пациентов, 10 % больных с сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизацией нуждаются в проведении аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном *Alternaria*. Сенсibilизация к *Alternaria* является фактором риска формирования БА в детском возрасте. Наличие сочетанной грибковой и пыльцевой сенсibilизации влияет на результаты аллерген-специфической иммунотерапии и предполагает применение персонализированных методов лечения таких пациентов.

Список литературы

1. Fukutomi Y., Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues // *Allergology International*. 2015. Vol. 64. P. 321–331.
2. Levetin E., Horner E., Scott A. Taxonomy of Allergenic Fungi // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*. 2016. Vol. 4. P. 375–385.
3. Simon-Nobb B., Denk U., Poll V., Rid R., Breitenbach M. The spectrum of fungal allergy // *Allergy and Immunology*. 2008. Vol. 145. P. 58–86.
4. Mari A. [et al.]. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts // *Clin Exp Allergy*. 2003. Vol. 33. P. 1429–38.
5. Бержец В. М., Хлгатын С. В., Коренева Е. А. [и др.]. Изучение распространенности сенсibilизации к плесневым грибам у жителей Москвы и Московской области // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012. Т. 3. С. 18–22.

6. Reijula K., Leino M., Mussalo-Rauhamaa H. Ann IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum* // *Allergy Asthma Immunology*. 2003. Vol. 91. P. 280–287.
7. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. М., 2020.
8. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М., 2019.
9. Христова Д., Кандова Я., Николов Г., Петрунов Б. Сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов у пациентов с респираторной аллергией // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020. Т. 97. С. 119–124.
10. Мазоха К. С., Манжос М. В., Хабибулина Л. Р. [и др.]. Мониторинг концентрации спор грибов в атмосферном воздухе г. Самара // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16. С. 89–91.
11. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy // *Clin Exp Allergy*. 2010. Vol. 40. P. 1442–1460.

References

1. Fukutomi Y., Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergology International*. 2015;64:321–331.
2. Levetin E., Horner E., Scott A. Taxonomy of Allergenic Fungi. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*. 2016;4:375–385.
3. Simon-Nobb B., Denk U., Poll V., Rid R., Breitenbach M. The spectrum of fungal allergy. *Allergy and Immunology*. 2008;145:58–86.
4. Mari A. [et al.]. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1429–38.
5. Berzhets V.M., Khlgatyan S.V., Koreneva E.A. [et al.]. The study of the sensitization's prevalence to mold fungi in residents of Moscow and Moscow region. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, allergology, infectology*. 2012;3:18–22. (In Russ.)
6. Reijula K., Leino M., Mussalo-Rauhamaa H. Ann IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Allergy Asthma Immunology*. 2003;91:280–287.
7. *Klinicheskie rekomendatsii. Allergicheskiy rinit = Clinical guidelines. Allergic rhinitis*. Moscow, 2020. (In Russ.)
8. *Klinicheskie rekomendatsii. Bronkhial'naya astma = Clinical guidelines. Bronchial asthma*. Moscow, 2019. (In Russ.)
9. Khristova D., Kandova Ya., Nikolov G., Petrunov B. Sensitization to mold allergens in patients with respiratory allergies. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2020;97:119–124. (In Russ.)
10. Mazokha K.S., Manzhos M.V., Khabibulina L.R. [et al.]. Monitoring of the fungal spores concentration in the ambient air of Samara. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian allergy journal*. 2019;16:89–91. (In Russ.)
11. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1442–1460.

Информация об авторах / Information about the authors

Ксения Сергеевна Мазоха

аспирант, Медицинский университет
«Реавиз» (Россия, г. Самара,
ул. Чапаевская, 227)

Kseniya S. Mazokha

Postgraduate student, Medical University
«Reaviz» (227 Chapayevskaya street,
Samara, Russia)

E-mail: xeniamazoha@rambler.ru

Марина Валентиновна Манжос

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой внутренних
болезней, Медицинский университет
«Реавиз» (Россия, г. Самара,
ул. Чапаевская, 227)

E-mail: mmv_kinel@mail.ru

Елена Викторовна Макова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней,
Медицинский университет
«Реавиз» (Россия, г. Самара,
ул. Чапаевская, 227)

E-mail: elena.v.makova@gmail.com

Александр Сергеевич Зацепин

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней,
Медицинский университет
«Реавиз» (Россия, г. Самара,
ул. Чапаевская, 227)

E-mail: mail@reaviz.ru

Елена Владимировна Асеева

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней,
Медицинский университет
«Реавиз» (Россия, г. Самара,
ул. Чапаевская, 227)

E-mail: elenaseeva85@yandex.ru

Marina V. Manzhos

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of internal diseases, Medical University
«Reaviz» (227 Chapayevskaya street,
Samara, Russia)

Elena V. Makova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of internal
diseases, Medical University «Reaviz»
(227 Chapayevskaya street, Samara, Russia)

Aleksandr S. Zatsepin

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of internal
diseases, Medical University «Reaviz»
(227 Chapayevskaya street, Samara, Russia)

Elena V. Aseeva

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of internal
diseases, Medical University «Reaviz»
(227 Chapayevskaya street, Samara, Russia)

Поступила в редакцию / Received 11.02.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 12.03.2021

Принята к публикации / Accepted 19.03.2021