

УДК 616.248:-002.828-085-036.8

О.М. Рекалова, Л.В. Петренко

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Динаміка деяких клініко-функціональних показників у хворих на бронхіальну астму на фоні проведення протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії

Ключові слова: бронхіальна астма, фунгальна алергія до побутової плісняви, сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія, показники функції зовнішнього дихання, клітинний склад мокротиння, побічні ефекти.

Незважаючи на те що дослідження грибової алергії ведуться з XIX ст., залишається багато невирішених питань у зв'язку з впливом мікроміцетів на патогенез бронхіальної астми (БА) та інших алергічних захворювань. На сьогодні вважають добре задокументованими дослідження стосовно значення грибів з родів *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* і *Malassezia* в розвитку або погіршенні перебігу алергічних захворювань [4, 7]. Зокрема, спори *Alternaria alternata* вважаються потужним джерелом аероалергенів навколишнього середовища, які можуть поглиблювати тяжкість перебігу астми [5]. Серед алергенних білків цього мікроміцету описаний головний алерген Alt A 1, який може бути маркером первинної сенсибілізації до *A. alternata*, а також пусковим фактором у розвитку полісенсибілізації до багатьох родинних і неспоріднених алергенів.

На практиці точна діагностика грибової алергії утруднена внаслідок існування перехресної реактивності, коли IgE-антитіла проти одного грибового алергену зв'язуються з структурами інших алергенів. Зокрема, з 23 алергенних білків *Aspergillus fumigatus* в 13 продемонстровано високу подібність структури з алергенами інших мікроміцетів, що можна пояснити еволюційною близькістю організмів, яка зумовлює високу ступінь подібності білкових структур з наявністю

перехресної реактивності за IgE [2, 11, 13]. При цьому половина перехресно реагуючих грибових алергенів демонструють перехресну реактивність не з грибами (зокрема, з людськими протеїнами), що може зумовлювати формування тяжких хронічних алергічних захворювань в людини на підставі реакцій з аутоантигенами, які можуть утворюватися та ставати беззахисними та доступними при пошкодженні клітин запальним процесом [9, 11].

Стосовно проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) з грибними екстрактами при виявленні грибової алергії також існує багато запитань. Так, більшість дослідників вважає, що імунотерапія з грибними екстрактами можлива, але в більшості країн широко не рекомендується через проблеми зі стандартизацією екстрактів і часте виникнення побічних ефектів [6, 8, 9, 14]. Крім того, використання грибних екстрактів для імунотерапії заважає величезна кількість видів грибів, які можуть бути джерелом алергії, при відсутності знань про ступінь впливу їх багатьох форм.

В цілому, в останні роки на підставі використання методів молекулярної біології була виділена та охарактеризована велика кількість грибових алергенів (з одержанням рекомбінантних форм), деякі з яких випробувані в клінічних дослідженнях

і продемонстрували високу специфічність у діагностиці фунгальної алергії, наприклад, при алергічному бронхолегеневому аспергильозі [1, 3, 10, 12].

Метою даної роботи було вивчення ефективності протигрибової сублінгвальної АСІТ у хворих на легку персистуючу та середньої тяжкості бронхіальну астму (БА) з позитивною шкірною пробою до фунгальних мікст-алергенів (суміш плісняви побутової).

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне відкрите клініко-функціональне лабораторне та алергологічне обстеження 106 хворих на БА (середній вік $(52,7 \pm 1,2)$ року), з них 80 (75,5 %) жінок. Серед них відібрано 45 (42,5 %) хворих на БА у фазі ремісії з позитивними шкірними пробями до фунгальних мікст-алергенів віком від 20 до 71 років, середній вік $(46,6 \pm 1,3)$ року, з них 39 (86,7 %) жінок. Хворих на БА II ст. (легка персистуюча) було 18 (40,0 %) осіб, середньої тяжкості – 27 (60,0 %) осіб. Давність захворювання становила $(7,7 \pm 1,1)$ року, частота загострень БА – $(2,2 \pm 0,4)$ разів/рік. Інгаляційні глюкокортикоїдні препарати одержували 42 (93,3 %) хворих.

Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) становив у середньому $(88,7 \pm 1,8)$ %, форсована життєва ємкість легень (ФЖЄЛ) – $(88,9 \pm 1,7)$ %, пікова швидкість видиху (ПШВ) – $(83,8 \pm 1,6)$ % (вимірювання проводились на апараті «Пульмовінд», Україна). Для оцінки клітинних особливостей складу харкотиння (спонтанного або індукованого) проводилось його мікроскопічне дослідження з фарбуванням мазків за Грамом. Хворі обстежувались до початку обстеження, через 6 міс та через 12 міс лікування.

Алергологічне дослідження проводилось шляхом постановки шкірних проб (прик-тестів) з фунгальними мікст-алергенами (суміш плісняви побутової), переважно внутрішніх приміщень (*A. fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка), з тест-контрольною рідиною та позитивним (гістамін) контролем. Про специфічну реакцію на алерген судили за відсутності реакції на тест-контрольну рідину та наявності позитивної реакції на гістамін. Оцінка шкірних проб проводилася через 15–20 хв (реакція негайного типу). Реакція оцінювалася за розміром папули 3 мм та більше, в середньому $(8,4 \pm 0,5)$ мм.

Лікування проводилось сублінгвальним методом з використанням фунгальних мікст-алергенів, переважно внутрішніх приміщень (*A. fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка), впродовж року за схемою, яка вказана в інструкції, з поступовим збільшенням дози алергенів. За рік лікування хворі одержали по 6 флаконів препарату з різною концентрацією алергенів. Жодний хворий не вибув з дослідження.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

Зберігання результатів досліджень та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних

програмних продуктів, які входили до пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Визначались середня арифметична показника (М), середньоквадратичне відхилення (σ), похибка середньої арифметичної (m), кількість досліджень (n). Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей проводились за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-тесту Стюдента. За рівень статистичної значимості приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші ніж 0,05.

Результати та їх обговорення

За час проведення АСІТ встановлено позитивну динаміку основних показників функції зовнішнього дихання (ФЗД; ФЖЄЛ, ОФВ₁, ПШВ, МОШ25–75) через 6 міс АСІТ, а також через 12 міс АСІТ (табл. 1). Одночасно в динаміці спостереження за клітинним складом мокротиння виявилось значне зменшення кількості лейкоцитів, в основному за рахунок еозинофілів (табл. 2). При повторному дослідженні через 12 міс лікування відзначено зниження шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів з $(8,4 \pm 0,5)$ до $(1,8 \pm 0,4)$ мм, $p < 0,05$.

Таким чином, на фоні проведення сублінгвальної АСІТ протифунгальними алергенами за рік спостереження у хворих на БА було зареєстровано покращення показників зовнішнього дихання, клітинного складу мокротиння (зменшення вмісту лейкоцитів переважно за рахунок еозинофілів), зменшення шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів,

Таблиця 1
Динаміка показників ФЗД у хворих на БА під впливом протифунгальної АСІТ ($M \pm m$) %, $n = 45$

Показники	Групи обстежених		
	До лікування	Через 6 міс АСІТ	Через 12 міс АСІТ
ФЖЄЛ	$88,7 \pm 1,8$	$96,4 \pm 1,3$	$98,8 \pm 1,2$
	p1,2, p1,3		
ОФВ ₁	$88,9 \pm 1,7$	$96,9 \pm 1,5$	$101,8 \pm 1,3$
	p1,2, p1,3	p2,3	
ПШВ	$83,8 \pm 1,6$	$93,5 \pm 0,9$	$99,2 \pm 0,8$
	p1,2, p1,3	p2,3	
МОШ 25–75 (максимальна об'ємна швидкість між 25 % і 75 % ФЖЄЛ)	$77,9 \pm 2,0$	$92,3 \pm 1,5$	$99,4 \pm 1,5$
	p1,2, p1,3	p2,3	

Примітки: p1,2 – різниця даного показника з показником групи обстежених через 6 міс АСІТ статистично значима ($< 0,05$); p1,3 – різниця даного показника з показником групи обстежених через 12 міс АСІТ статистично значима ($< 0,05$); p2,3 – різниця даного показника з показником групи обстежених через 12 міс АСІТ статистично значима ($< 0,05$).

Таблиця 2
Динаміка клітинного вмісту в мокротинні
хворих на БА під впливом протифунгальної
АСІТ ($M \pm m$) клітин у полі зору, $n = 45$

Показники	Групи обстежених		
	До лікування	Через 6 міс АСІТ	Через 12 міс АСІТ
Лейкоцити	$24,3 \pm 2,0$ p1,2, p1,3	$16,4 \pm 1,4$ p2,3	$12,8 \pm 1,2$
Нейтрофілоцити	$2,4 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,5$
Еозинофіли	$4,0 \pm 0,7$ p1,2, p1,3	$2,3 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,6$

Примітки: p1,2 – різниця даного показника з показником групи обстежених через 6 міс АСІТ статистично значима ($< 0,05$); p1,3 – різниця даного показника з показником групи обстежених через 12 міс АСІТ статистично значима ($< 0,05$); p2,3 – різниця даного показника з показником групи обстежених через 12 міс АСІТ статистично значима ($< 0,05$).

Таблиця 3
Частота виникнення побічних ефектів у 45 хворих
на БА при проведенні протифунгальної АСІТ,
% хворих, n – їх абсолютна кількість (осіб)

Побічний ефект	Частота виникнення		Побічний ефект	Частота виникнення	
	%	n		%	n
Кашель	53,3	24	Слабкість	4,4	2
Нежить	46,7	21	Втомлюваність	4,4	2
Чхання	42,2	19	Набряк язика	2,2	1
Свербіння шкіри	35,6	16	Утруднене дихання (ядуха)	2,2	1
Першіння в горлі	31,1	14	Кропив'янка	2,2	1
Сльозотеча	13,3	6	Підвищення температури тіла	0,0	0
Сонливість	6,7	3	Анафілактичний шок	0,0	0
Печія	4,4	2	Бронхоспазм	0,0	0

Список літератури

1. Cramer R, et al. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*. 2014;69(2):176-85.
2. Denning DW, et al. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4:14. Available from: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-4-14>.
3. Fukutomi Y, et al. Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges. *Allergol Int*. 2016;65(1):30-6.
4. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int*. 2015;64(4):321-31.
5. Gabriel MF, et al. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int*. 2016;89-90:71-80.
6. Helbling A, Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2003;3(5):447-453.
7. Knutsen AP, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):280-91.
8. Ozdemir O. Mold Allergy, Its Prevention and Therapy – Part 2. *MOJ Immunol*. 2015;2(5):00057.
9. Simon-Nobbe B, et al. The Spectrum of Fungal Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145:58-86.
10. Singh B, et al. Allergic aspergillosis and the antigens of *Aspergillus fumigatus*. *Curr Protein Pept Sci*. 2014;15(5):403-23.
11. Soeria-Atmadja D, et al. IgE sensitization to fungi mirrors fungal phylogenetic systematics. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010;125(6):1379-86.

що свідчило про ефективність АСІТ в комплексному лікуванні хворих. Ні в кого з хворих не спостерігалось тяжких побічних ефектів, але ті чи інші реакції були відзначені у 44 хворих (97,8 %). Найчастіше визначались кашель, нежить, чхання, першіння в горлі, свербіння шкіри (в 53–31 % хворих) (табл. 3). Всі побічні ефекти були нетяжкими, виникали переважно через 30–60 хв після першого прийому алергенів (хворі при цьому застосовували таблетку антигістамінного засобу), зникали через 2–3 год. При повторному прийомі препарату (без збільшення дозування) вони були менш вираженими і в переважній більшості хворих вже не виникали на 3–5-й день лікування.

Висновки

1. Позитивні реакції негайного типу до фунгальних шкірних алергенів серед дорослих хворих на легку персистуючу та середньої тяжкості БА є показанням для проведення протифунгальної сублінгвальної АСІТ.

2. Проведення протифунгальної сублінгвальної АСІТ на фоні базисної терапії хворим на БА впродовж року чинить виразний позитивний ефект, що проявляється збільшенням показників ФЗД (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПШВ, МОШ25–75), покращенням клітинного складу мокротиння (зменшення вмісту лейкоцитів переважно за рахунок еозинофілів), зменшенням шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів.

3. Нетяжкі побічні реакції визначаються у 98 % хворих на БА при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ, найчастіше у вигляді кашлю, нежитю, чхання, першіння в горлі, свербіння шкіри (в 53–31 % хворих).

4. Позитивний ефект при проведенні протифунгальної сублінгвальної АСІТ хворим на легку персистуючу та середньої тяжкості БА з позитивними реакціями негайного типу до фунгальних шкірних алергенів свідчить про важливу роль фунгальної алергії до побутової плісняви в перебігу захворювання.

References

1. Cramer R, et al. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*. 2014;69(2):176-85.
2. Denning DW, et al. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4:14. Available from: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-4-14>.
3. Fukutomi Y, et al. Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges. *Allergol Int*. 2016;65(1):30-6.
4. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int*. 2015;64(4):321-31.
5. Gabriel MF, et al. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int*. 2016;89-90:71-80.
6. Helbling A, Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2003;3(5):447-453.
7. Knutsen AP, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):280-91.
8. Ozdemir O. Mold Allergy, Its Prevention and Therapy – Part 2. *MOJ Immunol*. 2015;2(5):00057.
9. Simon-Nobbe B, et al. The Spectrum of Fungal Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145:58-86.
10. Singh B, et al. Allergic aspergillosis and the antigens of *Aspergillus fumigatus*. *Curr Protein Pept Sci*. 2014;15(5):403-23.
11. Soeria-Atmadja D, et al. IgE sensitization to fungi mirrors fungal phylogenetic systematics. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010;125(6):1379-86.

12. Tanimoto H, et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(12):1790-800.

13. Thakur R, Shankar J. In silico Identification of Potential Peptides or Allergen Shot Candidates Against *Aspergillus fumigatus*. *Biores Open Access*. 2016;5(1):330-341.

14. Twaroch TE, et al. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):205-220.

12. Tanimoto H, et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(12):1790-800.

13. Thakur R, Shankar J. In silico Identification of Potential Peptides or Allergen Shot Candidates Against *Aspergillus fumigatus*. *Biores Open Access*. 2016;5(1):330-341.

14. Twaroch TE, et al. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):205-220.

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Е.М. Рекалова, Л.В. Петренко

Резюме

Цель работы — изучение эффективности противогрибковой сублингвальной аллерген-специфической терапии у больных легкой персистирующей и средней тяжести бронхиальной астмой (БА) с положительной кожной пробой к фунгальным микст-аллергенам (смесь бытовой плесени). Проведено проспективное открытое исследование с клинико-функциональным, лабораторным и аллергологическим обследованием 106 больных БА, среди которых отобрано 45 больных с легкой персистирующей и средней тяжести БА с положительной кожной пробой к фунгальным микст-аллергенам, средний возраст ($46,6 \pm 1,3$) года (от 20 до 71 года). Ингаляционные глюкокортикоидные препараты получали 42 (93 %) человека. Лечение проводилось сублингвальным методом с использованием фунгальных микст-аллергенов (смеси бытовой плесени) (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) в течение года с постепенным увеличением дозы аллергенов. Через 6 и 12 мес лечения было зарегистрировано увеличение показателей внешнего дыхания, улучшение клеточного состава мокроты (уменьшение содержания лейкоцитов преимущественно за счет эозинофилов), уменьшение кожной чувствительности к фунгальным микст-аллергенам, что свидетельствовало об эффективности аллерген-специфической терапии в комплексном лечении больных и важной роли фунгальной аллергии к бытовой плесени в течении БА. Нетяжелые побочные реакции были зарегистрированы у 98 % больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фунгальная аллергия к бытовой плесени, сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия, показатели функции внешнего дыхания, клеточный состав мокроты, побочные реакции.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2017, № 1

Е.М. Рекалова, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической иммунологии

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

ул. М. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03680; тел.: +38 (066) 138-61-49; e-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua

DYNAMICS OF SOME CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS IN ADULT PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DURING ANTIFUNGAL SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

E.M. Rekalova, L.V. Petrenko

Abstract

The aim of the investigation was to study the effectiveness of the antifungal sublingual allergen-specific therapy in patients with bronchial asthma (BA) with positive skin test to fungal mixed-allergens (the mixture of household mold). The prospective open-label study was conducted among 106 patients with BA. 45 patients with mild persistent and moderate BA with positive skin test to fungal mixed-allergens, mean age ($46,6 \pm 1,3$) years (20-71 years), were selected for the treatment. 42 patients (93 %) were treated with inhaled corticosteroids. The treatment was performed with a sublingual method using fungal mixed-allergens (mixture of indoor mold) (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) during the year with a gradual increase in the dose of allergens. After 6 and 12 months of treatment, the increase in respiratory functional parameters, improvement in sputum cell count (decrease in leukocyte count, mainly due to eosinophils), decrease in skin sensitivity to fungal mixed-allergens were recorded, indicating the effectiveness of the allergen-specific immunotherapy in the complex treatment of patients and the significant role of fungal allergy to the household mold in BA. The non-severe adverse reactions were recorded in 98 % of patients.

Key words: bronchial asthma, fungal allergy to the household mold, sublingual allergen-specific therapy, respiratory functional parameters, sputum cell count, adverse reactions

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2017, 1

E.M. Rekalova, Doctor of medical science

SO «National Institute of phthisiology and pulmonology named after F.H. Yanovskyi NAMS of Ukraine»

Amosova st., 10, Kiev, Ukraine, 03680; tel.: +38 (044) 275-42-22; +38 (066) 138-61-49; e-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua