

О. М. Рекалова, Л. В. Петренко

ФУНГАЛЬНА АЛЕРГІЯ У ХВОРИХ НА ЛЕГКУ ТА СЕРЕДНЬОЇ ТЯЖКОСТІ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ: КЛІНІЧНІ, ФУНКЦІОНАЛЬНІ, АЛЕРГОЛОГІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ

ДУ «Національний Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ФУНГАЛЬНАЯ АЛЛЕРГИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Е. М. Рекалова, Л. В. Петренко

Резюме

Цель работы — изучение клинико-anamnestических, функциональных, аллергологических и лабораторных особенностей у больных легкой и средней степени тяжести бронхиальной астмой (БА) с фунгальной сенсibilizацией к смеси бытовой плесени, диагностированной по положительному кожному тесту.

Материал исследования. Проведено проспективное открытое исследование с клинико-функциональным, аллергологическим и лабораторным обследованием 106 больных легкой и средней тяжести БА, средний возраст ($52,7 \pm 1,2$) лет, среди которых отобрано 72 пациента с положительным кожным прик-тестом с фунгальными микст-аллергенами (1 группа), средний размер папулы в прик-тесте ($7,4 \pm 0,6$) мм, и 34 больных с негативной фунгальной пробой (2 группа) с размером папулы ($1,1 \pm 0,1$) мм. Прик-тест проводили с использованием фунгальных микст-аллергенов (смесь плесени бытовой) (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*).

Результаты. Установлено, что больные легкой и средней тяжести БА с положительными кожными пробами к фунгальным микст-аллергенам (смеси бытовой плесени) не отличаются по общим клиническим характеристикам (возраст, половой состав, тяжесть течения, давность, частота обострений), но отмечают ухудшение симптомов в сыром помещении (88 %). Отличительными признаками больных легкой и средней тяжести БА с наличием фунгальной сенсibilizации были: лучшие показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ПСВ, МОШ₂₅₋₇₅), более выраженная кожная чувствительность к гистамину и аллергенам клещей микст, эозинофилия мокроты, высший уровень сывороточного общего иммуноглобулина Е ($342,6 \pm 8,6$) Me / мл.

Вывод. У больных легкой и средней тяжести бронхиальной астмой с положительными кожными прик-тестами к смеси бытовой плесени отмечаются более выраженные проявления atopического состояния с лучшими показателями функции внешнего дыхания, более выраженной кожной чувствительностью к гистамину, эозинофилией мокроты, более высоким уровнем общего иммуноглобулина Е в крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фунгальная сенсibilizация, клинико-лабораторные особенности, прик-тест с фунгальными аллергенами.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 2, С. 19–22.

Рекалова Елена Михайлівна

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Завідувачка лабораторії клінічної імунології

Доктор медичних наук, старший науковий співробітник

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,

Тел.: 380 44 275 42 22, pulmonol@ifp.kiev.ua

FUNGAL ALLERGY IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE ASTHMA: CLINICAL, FUNCTIONAL, ALLERGIC, LABORATORY FEATURES

E. M. Rekalova, L. V. Petrenko

Abstract

The aim was to study clinical, functional, allergic and laboratory features in patients with mild and moderate asthma in the presence of fungal sensitization (positive skin tests to the mixture of household mold).

Materials. A prospective, open-label study was conducted using clinical, functional, allergic and laboratory examination in 106 asthma patients, mean age ($52,7 \pm 1,2$) years: 72 patients with mild and moderate asthma with positive skin test to fungal mixed-allergens, the average papule size in prick tests ($7,4 \pm 0,6$) mm, and 34 patients with negative prick-test (group 2), papule size ($1,1 \pm 0,1$) mm. Allergological examination was carried out using prick-test with fungal mixt-allergens (mixture of household mold: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*).

Results. The patients with mild and moderate asthma with positive skin test to the mixture of household mold had similar clinical characteristics (age, sex, severity, prescription, frequency of exacerbations). A worsening of symptoms in these patients mostly occurred in a damp room (88 %). Distinctive features of patients with mild and moderate asthma with the presence of fungal sensitization were: higher values in pulmonary function test (FEV₁, PEF, MEF 25-75), higher histamine and mite allergens skin sensitivity, sputum eosinophilia, higher total serum IgE ($342,6 \pm 8,6$) lu/ml.

Conclusion. In mild and moderate asthma patients with positive skin prick test to the mixture of household mold there was an advanced atopical condition, associated with higher pulmonary function test values, more active skin sensitivity to histamine, eosinophilia of sputum, higher level of total serum IgE.

Key words: asthma, fungal sensitization, clinical and laboratory features, prick-test with fungal allergens.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 2: 19–22.

Elena M. Rekalova

SO "National Institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine"

Head of the Laboratory of Clinical Immunology

MD, Ph.D., senior research fellow

03680, Kyiv, 10, M. Amosov str.

Tel.: 380 44 275 42 22, pulmonol@ifp.kiev.ua

Вплив фунгальної алергії на перебіг бронхіальної астми та інших алергічних захворювань активно обговорюється декількома поколіннями дослідників. За останні 20 років одержані неспростовні докази того, що мікроміцети можуть бути основними тригерами алергічних захворювань [2, 5, 9].

Однак існують об'єктивні труднощі при діагностуванні грибової алергії, які заважають однозначній відповіді на запитання про роль грибків в виникненні та

перебігу бронхіальної астми. Зокрема, — це наявність перехресної алергії серед різних фунгальних алергенів, що обумовлено загальним філогенетичним походженням [2, 4, 13].

Опубліковані дані про те, що грибова сенсibilizация сприяє автоматичній реактивності проти аутоантигенів через наявність загальних епітопів між грибами і білками людини [11, 13]. Вивільнення внутрішньоклітинних аутоантигенів внаслідок запальних процесів, що викликають пошкодження тканин, може сприяти розвитку хронічного запального процесу.

Одержання відповідей на питання про наявність грибової алергії у хворого ускладнюється також відсутністю стандартизованих грибкових алергенів, які, в основному, отримують з грибних екстрактів. Тільки в останнє десятиліття в зв'язку з розвитком молекулярних методів діагностики і отриманням рекомбінантних грибних алергенів намічається прогрес в даній проблемі [1, 3, 12, 14].

Результати досліджень часто залежать від якості застосованих алергенів [11, 15]. До сих пір є недостатніми знання про сенсibiliзуючий вплив багатьох мікроміцетів та ступінь їх впливу на формування алергічних захворювань.

Незважаючи на перелічені труднощі питання про роль грибової алергії в розвитку алергічних захворювань продовжує активно вивчатись [6, 7, 8, 10].

Метою роботи було вивчення клініко-анамнестичних, функціональних, алергологічних та лабораторних особливостей у хворих на легку та середньої тяжкості бронхіальну астму при наявності фунгальної сенсibiliзації до суміші плісняви побутової, яка діагностована за позитивним шкірним тестом.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне відкрите дослідження з клініко-функціональним, лабораторним та алергологічним обстеженням 106 хворих на легку та середньої тяжкості БА від 18 до 71 року, середній вік ($52,7 \pm 1,2$) років, з них 80 жінок (75,5 %). Хворих на БА II ст. (легка персистируюча) було 28 осіб (56,6 %), середньої тяжкості — 78 осіб (43,4 %). Давність захворювання складала ($11,8 \pm 1,5$) років, частота загострень БА — ($2,3 \pm 0,3$) разів/рік. Інгаляційні глюкокортикоїдні препарати одержували 71 хворий (67,0 %). Об'єм форсованого видиху за 1 секунду складав у середньому ($76,2 \pm 2,1$) %, форсована життєва ємність легень — ($78,6 \pm 2,0$) %, пікова швидкість видиху — ($74,3 \pm 2,1$) % (вимірювання проводились на апараті «Пульмовинд», Україна).

Алергологічне дослідження проводилось шляхом постановки шкірних проб (прик-тестів) із фунгальними мікст-алергенами (суміш плісняви побутової), переважно, внутрішніх приміщень (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*) (виробництва Севафарма, Чеська Республіка), з тест-контрольною рідиною та позитивним (гістамін) контролем, а також із сумішшю алергенів кліщів, алергеном домашнього пилу, шерсті тварин (кішки, собаки, вівці) (виробництва ТОВ «Імунолог», Україна). Про специфічну реакцію на алерген судили за відсутністю реакції на тест-контрольну рідину та при наявності позитивної реакції на гістамін. Оцінка шкірних проб проводилася через 15–20 хвилин (реакція негайного типу). Реакція оцінювалася як позитивна при розмірі папули 3 мм та більше.

Для оцінки клітинних особливостей складу харкотиння (спонтанного або індукованого) проводилось його мікроскопічне дослідження з фарбуванням мазків за Грамом. Було також проведено вимірювання рівня сироваткового загального імуноглобуліну (Ig) E (методом імуоферментного аналізу з використанням тест-системи Simens, США, в міжнародних одиницях на мілілітр, Мо/мл).

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 (M), середньоквадратичне відхилення (σ), похибка середньої арифметичної (m), кількість досліджень (n), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (ДІ). Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-тесту Ст'юдента, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень статистичної значимості приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед всіх хворих виділено 72 пацієнти з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів (1 група), середній розмір папули в прик-тесті ($7,4 \pm 0,6$) мм, та 34 хворих з негативними фунгальними пробами (2 група) з розміром папули ($1,1 \pm 0,1$) мм. Не встановлено вірогідної різниці груп за віком, статевим складом (переважали жінки), давністю та важкістю перебігу астми, частотою загострень (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна характеристика груп хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів (p > 0,05)

Показник	Групи обстежених			
	1 група (n = 72)		2 група (n = 34)	
	M ± m		M ± m	
Вік (років)	51,4 ± 1,4 (від 20 до 71 років)		55,2 ± 2,3 (від 18 до 71 років)	
Давність захворювання (років)	10,8 ± 1,3		13,8 ± 1,9	
Частота загострень БА (разів/рік)	2,2 ± 0,4		2,4 ± 0,1	
	% хворих (ДІ)	n	% хворих (ДІ)	n
Жінок	80,6 (69,5–88,9)	58	64,7 (46,5–80,3)	22
Чоловіків	19,4 (11,0–30,0)	14	35,3 (19,7–53,5)	12
БА легка персистируюча	27,8 (17,9–39,6)	20	23,5 (10,7–41,2)	8
БА середньої тяжкості	72,2 (60,4–82,1)	52	76,5 (58,8–89,3)	26

В той же час більшість хворих 1 групи — 63 особи (87,5 %, ДІ 77,6–94,1) — визначали погіршення симптомів у сирому приміщенні, тоді як серед хворих 2-ї групи таку ознаку визначали 11 осіб (32,4 %, ДІ 17,4–50,5), p < 0,05.

Основні показники функції зовнішнього дихання (ОФV₁, ПШВ, МОШ25-75) в групі хворих з наявністю фунгальної алергії були кращими, ніж у хворих іншої групи (табл. 2).

Виявлена відмінність груп за розміром шкірної чутливості до гістаміну та до алергенів кліщів-мікст, які в 1 групі були вірогідно більше (табл. 3).

Таблиця 2

Відмінності основних показників функції зовнішнього дихання у хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів ($M \pm m$) %

Показник	Групи обстежених	
	1 група (n = 72)	2 група (n = 34)
ФЖЕЛ (форсована життєва ємкість легень), % до належної величини	81,1 ± 2,0	73,2 ± 3,7
ОФВ ₁ (об'єм форсованого видиху за 1 секунду), %	80,1 ± 2,1*	67,8 ± 3,8
ПШВ (пікова швидкість видиху), %	77,7 ± 2,0*	67,1 ± 3,9
МОШ ₂₅₋₇₅ (максимальна об'ємна швидкість між 25 % і 75 % ФЖЕЛ), %	71,2 ± 2,3*	57,6 ± 4,5

Примітка. * — різниця даного показника з показником іншої групи обстежених статистично значима, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Показники шкірної чутливості до гістаміну та алергенів в прик-тесті у хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів ($M \pm m$) %, $p < 0,05$

Показник шкірного прик-тесту (величина папули, мм)	Групи обстежених	
	1 група (n = 72)	2 група (n = 34)
Чутливість до алергенів грибів-мікст	7,4 ± 0,6	1,1 ± 0,1
Чутливість до гістаміну	7,9 ± 0,5	6,0 ± 0,5
Чутливість до алергенів кліщів-мікст	3,6 ± 0,7	1,2 ± 0,1

Були встановлені відмінності цих груп хворих за деякими лабораторними показниками (табл. 4), а саме, — за більш високим рівнем сироваткового IgE та більшою кількістю еозинофілів в мокротинні, — що було більш виразним проявом atopії у даної групи хворих. Відзначимо відсутність різниці за вмістом в мокротинні загальної кількості лейкоцитів та нейтрофілоцитів.

Багато дослідників намагалися встановити зв'язок клінічних та лабораторних ознак в залежності від наявності фунгальної алергії. Найбільш успішно це вдалося при наявності алергії до аспергил, при якій на підставі клініко-лабораторних даних запропоновано диференціювати астму, асоційовану з фунгальною сенсibilізацією, важку астму з фунгальною сенсibilізацією, та алергічний бронхолегеневий аспергильоз (серопозитивний, з центральними бронхоектазами) [2, 9]. Відмічено також, що алергія до плісняви у хворих на БА частіше асоціюється з більш тяжкою астмою, а вологість погіршує стан астматиків більше, ніж у хворих з алергічним ринітом при наявності сенсibilізації до грибів [8].

ЛІТЕРАТУРА

- Cramer R, et al. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*. 2014;69(2):176–185.
- Denning DW, et al. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4:14. Available at: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-4-14>.
- Fukutomi Y, et al. Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges. *Allergol. Int.* 2016;65(1):30–36.
- Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol. Int.* 2015;64(4):321–331.
- 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.
- Ghebre MA, et al. Sputum Inflammatory Mediators Are Increased in *Aspergillus fumigatus* Culture-Positive Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017;9(2):177–181.
- Ghosh S, et al. Allergic Inflammation in *Aspergillus fumigatus*-Induced Fungal Asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015;15(10):59.

Таблиця 4

Деякі лабораторні показники у хворих на БА в залежності від шкірної чутливості до грибів ($M \pm m$) %

Показник	Групи обстежених	
	1 група (n = 72)	2 група (n = 34)
Сироватковий рівень IgE (Мо/мл)	342,6 ± 8,6*	176,5 ± 21,8
Лейкоцити мокротиння (кількість в полі зору)	25,1 ± 1,7	24,3 ± 2,1
Нейтрофілоцити мокротиння (кількість в полі зору)	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,4
Еозинофіли мокротиння (кількість в полі зору)	3,7 ± 0,6*	1,2 ± 0,5

Примітка. * — різниця даного показника з показником іншої групи обстежених статистично значима ($p < 0,05$).

Однак підтвердження наявності різних лабораторних ознак грибової інфекції (наприклад, результати шкірних і серологічних тестів, виділення *A. fumigatus* та інших грибів із зразків мокротиння) сильно залежать від використовуваної методології та алергенів, — чим можливо пояснити різні результати досліджень [2, 11].

Таким чином, наявність позитивної шкірної чутливості до фунгальних мікст-алергенів в прик-тесті була пов'язана з рядом анамнестичних, функціональних, алергологічних та лабораторних ознак у хворих на БА.

Висновки

1. Хворі на легку та середньої тяжкості БА з позитивними шкірними пробами до фунгальних мікст-алергенів (суміші плісняви побутової) не відрізняються вірогідно за загальними клінічними характеристиками (віком, статевим складом, тяжкістю перебігу, давністю, частотою загострень), але визначають погіршення симптомів у сирому приміщенні (88 %).

2. Відмінними ознаками, які супроводжують фунгальну сенсibilізацію у хворих на легку та середньої тяжкості БА, є: кращі показники функції зовнішнього дихання (ОФВ₁, ПШВ, МОШ₂₅₋₇₅), більш виразна шкірна чутливість до гістаміну та до алергенів кліщів-мікст, більш виразна еозинофілія мокротиння, вищий рівень сироваткового загального імуноглобуліну Е (342,6 ± 8,6) Мо/мл, — що віддзеркалює більш виразні прояви atopічного стану хворих на легку та середньої тяжкості БА при наявності фунгальної сенсibilізації до суміші плісняви побутової.

REFERENCES

- Cramer R, et al. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*. 2014;69(2):176–185.
- Denning DW, et al. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4:14. Available at: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-4-14>.
- Fukutomi Y, et al. Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges. *Allergol. Int.* 2016;65(1):30–36.
- Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol. Int.* 2015;64(4):321–331.
- 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.
- Ghebre MA, et al. Sputum Inflammatory Mediators Are Increased in *Aspergillus fumigatus* Culture-Positive Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017;9(2):177–181.
- Ghosh S, et al. Allergic Inflammation in *Aspergillus fumigatus*-Induced Fungal Asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015;15(10):59.

8. Hayes D Jr, et al. The effect of mold sensitization and humidity upon allergic asthma. *J. Clin. Respir. J.* 2013;7(2):135–144.
9. Knutsen AP, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(2):280–291.
10. Mou Y, et al. A retrospective study of patients with a delayed diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis/allergic bronchopulmonary mycosis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(2):e21–26.
11. Simon-Nobbe B, et al. The Spectrum of Fungal Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008;145:58–86.
12. Singh B, et al. Allergic aspergillosis and the antigens of *Aspergillus fumigatus*. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2014;15(5):403–423.
13. Soeria-Atmadja, D. et al. IgE sensitization to fungi mirrors fungal phylogenetic systematics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(6):1379–1386.
14. Tanimoto H, et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin. Exp. Allergy.* 2015;45(12):1790–1800.
15. Twaroch TE, et al. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015;7(3): 205–220.
8. Hayes D Jr, et al. The effect of mold sensitization and humidity upon allergic asthma. *J. Clin. Respir. J.* 2013;7(2):135–144.
9. Knutsen AP, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(2):280–291.
10. Mou Y, et al. A retrospective study of patients with a delayed diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis/allergic bronchopulmonary mycosis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(2):e21–26.
11. Simon-Nobbe B, et al. The Spectrum of Fungal Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008;145:58–86.
12. Singh B, et al. Allergic aspergillosis and the antigens of *Aspergillus fumigatus*. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2014;15(5):403–423.
13. Soeria-Atmadja, D. et al. IgE sensitization to fungi mirrors fungal phylogenetic systematics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(6):1379–1386.
14. Tanimoto H, et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin. Exp. Allergy.* 2015;45(12):1790–1800.
15. Twaroch TE, et al. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015;7(3): 205–220.