

Мазоха Ксения Сергеевна

**КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ГРИБКОВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ В
САМАРСКОМ РЕГИОНЕ**

14.03.09 клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара – 2022

Работа выполнена в Частном учреждении образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Манжос Марина Валентиновна**

Официальные оппоненты:

Жестков Александр Викторович - заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Костина Елена Михайловна - доктор медицинских наук, доцент, главный внештатный аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Пензенской области, профессор кафедры аллергологии и иммунологии Пензенского института усовершенствования врачей - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.046.02 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10 и на сайте: <http://www.gabrich.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук**

Новикова Лидия Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Споры плесневых грибов могут вызывать формирование сенсibilизации и развитие аллергических заболеваний у человека. Основной путь сенсibilизации – аэрогенный. В целом в популяции гиперчувствительность к плесневым грибам может составлять от 6 до 24% [Fukutomi Y., Taniguchi M., 2015], среди пациентов с атопией – достигает 66% [Рыжкин Д.В. 2002]. Распространенность грибковой сенсibilизации среди детей с атопией составляет до 23-58% [Котов В.С. 2008; Gupta A., 2018]. Доминирующую роль в формировании сенсibilизации населения играют плесневые грибы *Alternaria spp.*, *Cladosporium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.* [Бержец В.М., 2016; Fukutomi Y., 2015]. Прослеживается тенденция к увеличению распространенности грибковой сенсibilизации в последние десятилетия. Сенсibilизация к *Alternaria* составляет до 92,5% в спектре грибковой сенсibilизации у пациентов с аллергическим ринитом и астмой, до 48% – в виде моносенсibilизации [Христова Д., 2020; Гервазиева В.Б., 2021]. Сенсibilизация к *Alternaria* выявлена у 38% пациентов с астмой и является фактором риска возникновения бронхиальной астмы в детском и школьном возрасте [Perzanowski M. et al., 1998].

Продолжительность периода спорообразования, сезонные колебания количества и таксономического состава спор имеют региональную специфику. *Alternaria* является преимущественно аллергеном внешней среды, споры распространяются в сухую теплую погоду, в условиях умеренного климата с апреля по октябрь [Kasprzyk I., 2008; Skgoth C. et al., 2016].

Для Самарского региона характерен континентальный климат с жарким засушливым летом и наличие субстрата для роста плесневых грибов в виде сельскохозяйственных культур [Кавеленова Л. М. 2002]. Все это создает благоприятные условия для вегетации *Alternaria* и *Cladosporium*.

В связи с тем, что максимальная концентрация грибковых спор в воздухе отмечается в летний период, аллергия к плесневым грибам может проявляться под видом поллинозов.

Все вышесказанное доказывает актуальность разработки научно обоснованного представления об аллергенных таксонах плесневых грибов, распространенности, клинических и аллергологических особенностях сочетанной грибковой сенсibilизации у пациентов Самарского региона. Эти вопросы послужили основанием для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Многочисленные исследования с целью выявления грибковых аллергенов в составе атмосферного воздуха проводятся по всему миру [Баландина С.Ю., 2015; Olsen Y., 2020]. Несмотря на это, данная проблема остается недостаточно изученной вследствие изменчивости

состава и численности спор в зависимости от географического положения, климатических и других факторов [Maya-Manzano S.M., 2016]. Климатические и агропромышленные особенности Самарской области создают благоприятные условия для вегетации таксонов *Alternaria* и *Cladosporium*, играющих существенную роль в формировании сенсibilизации населения. В Самарском регионе мониторинг спор грибов как аллергена внешней среды проводится впервые.

С целью выявления грибковой сенсibilизации широко применяются нативные грибковые экстракты, качество которых существенно влияет на чувствительность и специфичность диагностики [Canonica G.W., 2013]. Методы молекулярной диагностики позволяют выявлять истинную гиперчувствительность на молекулярном уровне. Многочисленные исследования указывают на ведущую этиологическую роль спор *Alternaria*. Alt a 1 является единственным известным специфическим компонентом *Alternaria* [Kustrzeba-Wojcicka I., 2014]. Отсутствие информации о распространенности грибковой сенсibilизации, ее этиологических факторах и влиянии на формирование респираторных аллергических заболеваний в Самарском регионе затрудняет проведение диагностики и лечения пациентов с симптомами ринита и астмы в период вегетации *Alternaria* и дифференциальной диагностики грибковой, пылевой и сочетанной сенсibilизации у пациентов с поллинозом.

Цель работы – оценить этиологические особенности, распространенность и частоту встречаемости различных нозологических форм при грибковой сенсibilизации у пациентов с поллинозом в Самарском регионе.

Задачи исследования:

1. Изучить спектр и удельный вес спор грибов в атмосферном воздухе г. Самары в период вегетации (апрель-октябрь).
2. Выявить частоту и спектр грибковой сенсibilизации среди разных групп населения в г. Самаре.
3. Установить частоту встречаемости различных нозологических форм при грибковой сенсibilизации в целом и сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* у населения, проживающего в г. Самаре.
4. Оценить частоту сочетанной пылевой и грибковой сенсibilизации и ее влияние на риск развития бронхиальной астмы у больных поллинозом разных возрастных групп.
5. Установить региональные особенности молекулярного спектра грибковой сенсibilизации у пациентов с клиническими проявлениями поллиноза в июле-сентябре с использованием методов молекулярной диагностики.

Научная новизна

Впервые охарактеризованы условия развития грибковой сенсibilизации в Самарском регионе, выделены доминирующие виды спор грибов и составлен календарь

спорообразования для г. Самары. Впервые получены данные по распространенности и спектру грибковой сенсибилизации, дана характеристика клинических проявлений грибковой аллергии среди разных групп населения в г. Самаре. Впервые оценена частота сочетанной пылевой и грибковой сенсибилизации у больных поллинозом в г. Самаре. Впервые установлены региональные особенности молекулярного спектра грибковой сенсибилизации и частота встречаемости IgE-опосредованной сенсибилизации к рекомбинантному аллергену *Alternaria a1* у больных поллинозом, проживающих в г. Самаре. Показана высокая статистически значимая корреляция между уровнем sIgE к нативному экстракту и главному аллергокомпоненту rAlt a1 у больных с сенсибилизацией к грибам рода *Alternaria*.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение работы состоит в получении данных, подтверждающих роль грибов рода *Alternaria* как фактора риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей Самарского региона. Данные о высокой распространенности сочетанной пылевой и грибковой сенсибилизации у больных поллинозом позволяют рекомендовать применение методов диагностики сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* у этой категории больных для повышения качества аллергодиагностики и эффективности проводимых элиминационных мероприятий.

Получены новые знания о региональных особенностях спорообразования и динамики уровня грибковых спор в составе атмосферного воздуха как этиологического фактора развития аллергических заболеваний в Самарском регионе.

Составленный календарь спорообразования позволяет ориентироваться не только на сроки начала пыления причинно-значимых растений, но и учитывать уровни грибковых спор. Внедрение в практику врачей различных специальностей и пациентов, страдающих поллинозом, полученных данных позволит прогнозировать обострение аллергического ринита и бронхиальной астмы и разработать рекомендации по их предупреждению.

Учитывая высокую статистически значимую корреляцию уровня специфических IgE к нативному экстракту *Alternaria* (RIDA Allergyscreen) и главному аллергокомпоненту rAlt a1 (ImmunoCap), можно ориентироваться на уровень sIgE к нативному экстракту с целью оценки вероятности наличия истинной и клинически значимой гиперчувствительности к *Alternaria* у пациента.

Методология и методы исследования

Методология исследования спланирована в соответствии с задачами диссертационного исследования. В работе были применены методы аэропалинологического, клинко-лабораторного, аллергологического исследования и вариационной статистики для обработки полученных результатов. Аэропалинологические исследования проводились в вегетационный

период (с 1 апреля по 30 сентября) в течение 6 лет (2015-2020 гг.), споры грибов улавливали с помощью ловушки-импактора оригинальной конструкции волюметрическим методом. Проводился как количественный, так и качественный учет спор грибов в соответствии с рекомендациями Н.Р. Мейер-Меликян с соавт. (1999). Пороговыми значениями считали 100 спор/м³ для *Alternaria* и 3000 спор/м³ для *Cladosporium* [Olsen Y. et al., 2020].

Клинико-аллергологическое обследование проведено 494 пациентам с симптомами ринита и астмы, проживающим в г. Самаре и Самарской области на базе лаборатории «ЛДЦ Иммунологии и аллергологии» (г. Самара): дети (возраст от 3 до 17 лет) – 68%, взрослые (от 18 до 70 лет) – 32%. Специфические IgE к четырем видам плесневых грибов, а также пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам определяли методом иммуноблота («Респираторная панель» RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Германия). В состав панели входят аллергены: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, береза, ольха, лещина, дуб, смесь луговых (злаковых) трав, рожь (пыльца), полынь, подорожник, кошка, собака, лошадь, хомяк, морская свинка, кролик, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*. Уровень специфических IgE-антител определяли в международных единицах (IU/ml) и в классах 1-6.

Аллергокомпонентная диагностика – определение специфических IgE к главным аллергокомпонентам грибов рода *Alternaria* (rAlt a1, рекомбинантный, мажорный, m229), *Aspergillus* (rAsp f1, рекомбинантный, m218) с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap на приборе Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, США).

В план клинико-функционального обследования пациентов входили следующие исследования: общие анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (функционально-фармакологическая проба с сальбутамолом в ингаляционной дозе 200 мкг у детей и 400 мкг у взрослых). При наличии показаний пациентам дополнительно проводились консультации оториноларинголога, пульмонолога.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики [Гланц С., 1999; Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2006]. Параметры, приводимые далее в работе, имеют следующие обозначения: $M \pm m$ – среднее и ошибка среднего, n – объем анализируемой подгруппы, r_s – показатель Спирмена, p – достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ AtteStat, версия 10.5.1, статистических формул программы Microsoft Excel, версия 16.43.

Положения, выносимые на защиту

1. В результате проведенного аэропалеонтологического исследования установлено, что для воздушной среды Самары споры грибов *Alternaria* могут рассматриваться как источник

аллергенов – частота дней, в которые концентрация спор превышает пороговые значения, варьирует от 6 до 81% за месяц, с максимальной концентрацией спор грибов рода *Alternaria* в июле-сентябре. Грибы рода *Cladosporium* имеют незначительную этиологическую значимость для Самарского региона.

2. По данным аллергологического обследования ведущую роль в этиологии грибковой сенсибилизации у населения г. Самары играют грибы рода *Alternaria* с преимущественно средним/высоким уровнем сенсибилизации у детей и низким у взрослых. Косенсибилизация к *Alternaria* и пыльцевым аллергенам является фактором риска формирования бронхиальной астмы у детей в регионе.
3. Молекулярный спектр грибковой сенсибилизации у пациентов с симптомами поллиноза в июле-сентябре в г. Самаре представлен sIgE-АТ к rAlt a1 в 10%, к нативному аллергену грибов рода *Cladosporium* – в 4% случаев.

Личный вклад соискателя

Анализ данных литературы по теме диссертации, разработка дизайна исследования, ведение пациентов, сбор первичного клинического материала, статистическая обработка и анализ данных выполнены лично автором.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается соответствием ряда показателей результатам исследований ведущих отечественных и зарубежных специалистов, обеспечивается достаточным объемом выборки (494 пациента с симптомами ринита и астмы) и применением современных методов статистического анализа.

Апробация диссертационного исследования была проведена на заседании Ученого совета Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» (протокол заседания № 5 от 22.06.2021).

Материалы диссертационного исследования представлены на Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), XXIV, XXV, XXVII, XXVIII Российских конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2017, 2018, 2020, 2021), VII Петербургском международном форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2018), VIII Межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Самара, 2018), XV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2020), XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2020) 18 Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (Москва, 2022).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 7 – в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Внедрение в практику

Результаты работы используются в рамках учебного процесса на кафедре экологии, ботаники и охраны природы «Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева», на кафедре клинической медицины Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 24 рисунками. В библиографическом указателе приведены 167 источников, в том числе 45 работ отечественных авторов и 122 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в Частном учреждении образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», «ЛДЦ Иммунологии и аллергологии», г. Самара.

Дизайн исследования включает 2 раздела – аэропалинологические и клинико-аллергологические исследования, он представлен на рисунке 1.

Начальным этапом работы стали аэропалинологические исследования, которые проводились в вегетационный период (с апреля по октябрь) в течение 6 лет (2015-2020 гг.) в двух разных по своему флористическому составу районах г. Самары.

Обработка предметных стекол и идентификация грибковых спор осуществлялись на кафедре экологии, ботаники и охраны природы ФГАУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» кандидатом биологических наук Н.В. Власовой (зав. кафедрой – доктор биологических наук, профессор Л.М. Кавеленова).

Клинико-аллергологическое обследование проведено 494 пациентам с симптомами ринита/астмы, среди них 68% (336 человек) составили дети в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $7,7 \pm 3,8$) и 32% (158 человек) – взрослые от 18 до 70 лет (средний возраст $43,1 \pm 14,2$), 50% – лица мужского пола и 50% – женского. При формировании группы пациентов учитывались следующие критерии:

- возраст от 3 до 70 лет;

- наличие симптомов ринита и/или бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести.

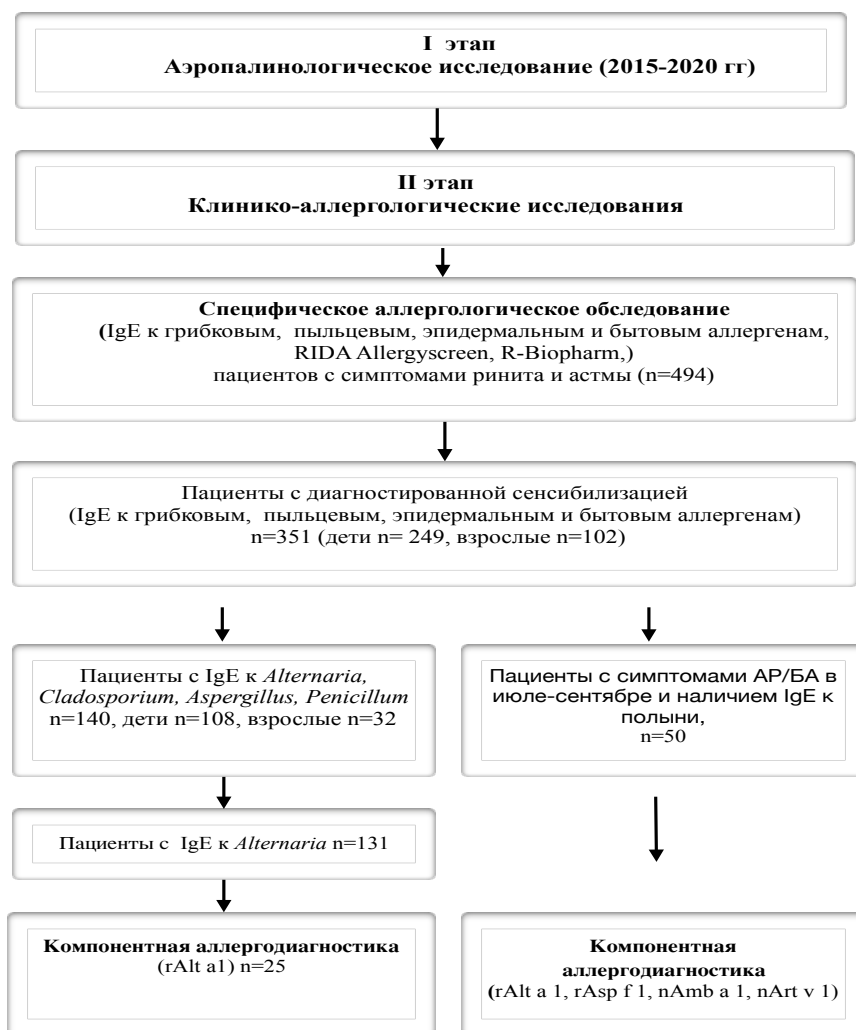


Рисунок 1- Дизайн исследования

Диагностика аллергических заболеваний проведена согласно соответствующим Федеральным клиническим рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) [2017] и аллергического ринита (АР) [2018].

Исследования были одобрены Этическим комитетом при Медицинском университете «Реавиз» (протокол № 10 от 29 ноября 2018 г.).

Аллергокомпонентная диагностика проведена двум группам пациентов. Первая группа включала 25 пациентов с диагностированной сенсibilизацией к *Alternaria*, среди них 80% составили дети (средний возраст $7,0 \pm 2,3$) и 20% – взрослые (средний возраст $37,5 \pm 11,1$), 64% – лица мужского пола и 36% – женского. Пациентам данной группы было проведено определение специфических IgE к мажорному аллергокомпоненту *Alternaria* (rAlt a 1).

Вторая группа включала 50 пациентов с сенсibilизацией к пыльце полыни и симптомами АР и БА в июле-сентябре, среди них 10% составили дети (средний возраст

16,4±0,5) и 90% – взрослые (средний возраст 34,9±10,1), 38% – лица мужского пола и 62% – женского. У данной группы пациентов было дополнительно проведено определение специфических IgE к мажорным алергокомпонентам грибов рода *Alternaria*, *Aspergillus* (rAlt a 1, rAsp f 1).

Всем пациентам была проведена клиническая оценка пыльцевой и грибковой аллергии, динамическое наблюдение проводилось на протяжении двух лет (2018-2019 гг.).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате шестилетнего аэропаленологического мониторинга были выявлены доминирующие виды спор грибов, составляющие 1/3 (в среднем 34,4%) от общего числа спор в атмосферном воздухе г. Самары – споры грибов рода *Alternaria* (17,9%) и *Cladosporium* (19,4%). Споры этих грибов определялись на протяжении практически всего периода наблюдения с 1 апреля по 30 сентября, их численность варьировала от года к году. Вегетационный период составил в среднем 183 дня.

Отмечено несколько периодов наибольшей концентрации спор грибов рода *Cladosporium* – вторая-третья декада апреля, конец июля-начало августа, первая-вторая декада сентября, максимальные значения были на уровне средних показателей и практически не превышали пороговых значений 3000 спор/м³ (превышение порогового уровня зарегистрировано для 3-х дней за 6 лет наблюдения) (рисунок 2).

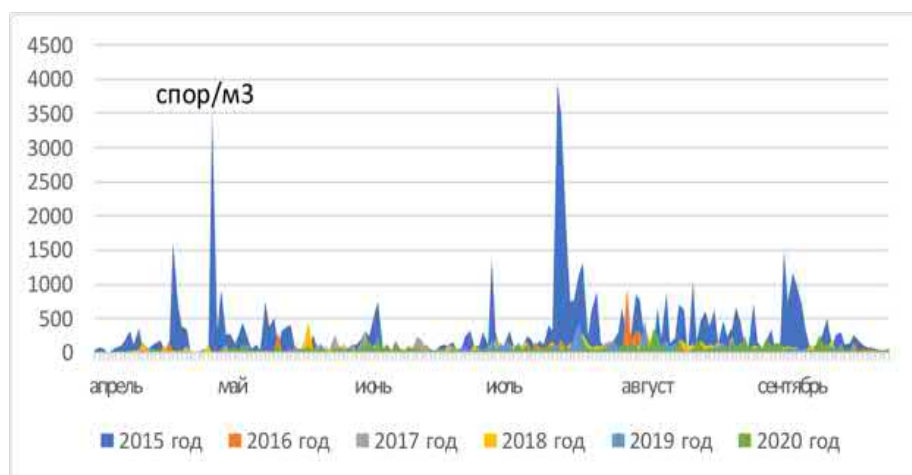


Рисунок 2 - Среднее содержание спор грибов *Cladosporium* в воздухе г. Самары, 2015-2020 гг.

Средний удельный вес спор *Alternaria* составил 17,9% от общего числа грибных спор за весь период наблюдения. Продолжительность вегетационного периода *Alternaria* составила от 173 до 181 дня. Максимальные значения наблюдались в июле, августе и сентябре (рисунок 3).

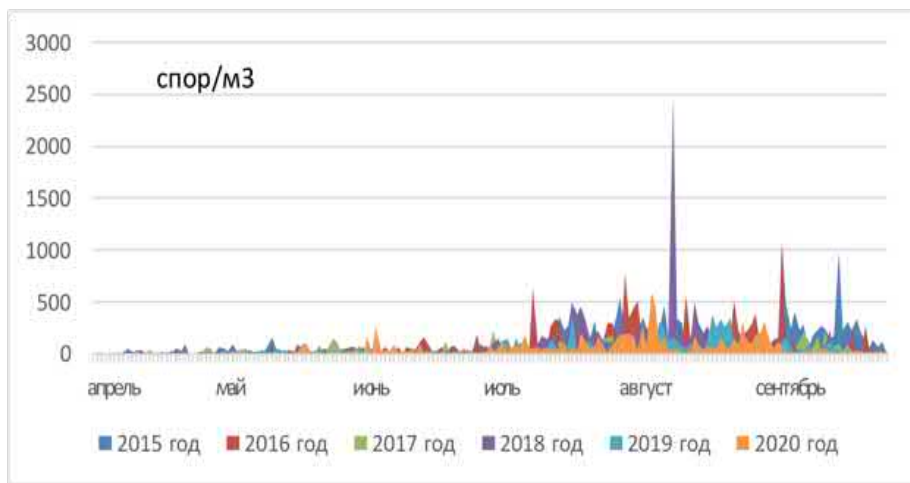


Рисунок 3 - Среднее содержание спор грибов *Alternaria* в воздухе г. Самары, 2015-2020 гг.

Частота дней, в которые наблюдалось превышение порогового значения 100 спор/м³, для грибов рода *Alternaria* варьировала в разные годы от 6 до 81% за месяц с максимальными значениями в июле-сентябре.

По результатам проведенного исследования был составлен ориентировочный календарь спорообразования для Самарского региона (рисунок 4).

Спор/месяц	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь
<i>Alternaria</i>	Yellow	Yellow	Yellow	Orange	Red	Green
<i>Cladosporium</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Концентрация спор в м ³	<i>Cladosporium</i>		<i>Alternaria</i>			
низкая	1-300		1-10			
средняя	301-1000		11-30			
высокая	1001-3000		31-100			
очень высокая	>3000		>100			

Рисунок 4 - Календарь спорообразования, г. Самара, 2015-2020 гг.

Как видно из календаря, вегетационный период *Alternaria* начинался в апреле, но до конца мая численность спор оставалась на уровне средних значений. В первую декаду июня споры *Alternaria* присутствовали в высокой концентрации. Со второй декады июля до второй декады сентября наблюдалась очень высокая концентрация спор *Alternaria*. Со второй декады сентября численность спор *Alternaria* постепенно снижалась до низких значений. Численность спор *Cladosporium* на протяжении всего периода наблюдения оставалась на уровне низких значений.

В результате аллергологического обследования у 74,1% (249/336) детей и 64,5% (102/158) взрослых была диагностирована сенсibilизация к одному или нескольким респираторным аллергенам, клинически проявляющаяся как аллергический ринит и/или астма.

Грибковая сенсibilизация была диагностирована в 43,4% (108/249) случаев у детей и в 31,4% (32/102) – у взрослых пациентов с АР/БА.

Сочетание грибковой и пыльцевой гиперчувствительности выявлено в 25,7% (64/249) случаев у детей и в 19,6% (20/102) – у взрослых с АР/БА. Ко-сенсibilизацию к грибковым и эпидермальным/бытовым аллергенам диагностировали в 9,6% (24/249) случаев у детей и в 4,9% (5/102) – у взрослых с АР/БА (таблица 1).

Таблица 1

Грибковая сенсibilизации у пациентов с АР/БА
(% и абс. количество).

Аллергены	дети (n= 249)		взрослые (n= 102)	
	Грибы (моносенсibilизация)	8,1 (20/249)	8,1 (20/249)	6,9 (7/102)
Грибы + пыльца	4,4 (11/249)	25,7 (64/249)	7,8 (8/102)	19,6 (20/102)
Грибы + пыльца + эпидермальные	11,3 (28/249)		4,9 (5/102)	
Грибы + пыльца + бытовые	3,6 (9/249)		2,0 (2/102)	
Грибы + пыльца + бытовые + эпидермальные	6,5 (16/249)		4,9 (5/102)	
Грибы + эпидермальные + бытовые	2,4 (6/249)	9,6 (24/249)	-	4,9 (5/102)
Грибы + эпидермальные	7,2 (18/249)		2,0 (2/102)	
Грибы + бытовые	-		2,9 (3/102)	
ВСЕГО	43,4 (108/249)		31,4 (32/102)	

В структуре грибковой сенсibilизации удельный вес лиц с IgE-АТ к аллергенам грибов рода *Alternaria* составил в целом 93,6% (131/140), причем у детей он был больше, чем у взрослых – 97,2% (105/108) и 81,3% (26/32), соответственно ($\chi^2=10,5$, $p=0,0053$); рода *Cladosporium* – 36,1% у детей (39/108) и 46,9% (15/32) у взрослых; рода *Aspergillus* – 20,4% (22/108) у детей и 12,5% (4/32) у взрослых; рода *Penicillium* – 3,7% (4/108) у детей и 15,6% (5/32) у взрослых ($\chi^2=5,8$, $p=0,0541$) (рисунок 5).

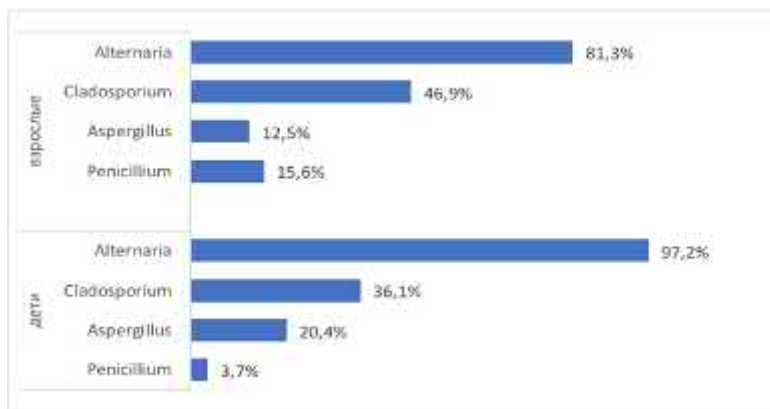


Рисунок 5 - Структура грибковой сенсibilизации у детей и взрослых (%).

В спектре поливалентной грибковой сенсibilизации чаще встречалось сочетание гиперчувствительности к грибам рода *Alternaria* и *Cladosporium* – 18,5 % случаев (20/108) у детей и 25,0% (8/32) – у взрослых.

Моновалентная сенсibilизация к *Alternaria* диагностирована более чем у половины пациентов: у 58,3% (63/108) детей и 43,8% (14/32) взрослых, тогда как моносенсibilизация к *Cladosporium* наблюдалась только у 3,6% (5/140), *Penicillium* – у 1,4% (2/140), *Aspergillus* – у 0,7% (1/140) больных с грибковой сенсibilизацией.

Сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* диагностирована у 42,2% (105/249) детей и 25,5% (26/102) взрослых с АР/БА, сочетанная сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* и пыльцевым аллергенам отмечена у 23,7% (59/249) детей и 15,7% (16/102) взрослых. В структуре сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* это составило 56,2% случаев у детей (59/105) и 61,5% (16/26) у взрослых.

Оценена частота сочетанной сенсibilизации к пыльцевым и грибковым (*Alternaria*) аллергенам у больных поллинозом (рисунок 6).



Рисунок 6 - Частота сочетанной сенсibilизации к пыльцевым и грибковым (*Alternaria*) аллергенам у больных поллинозом разных возрастных групп (%).

У детей частота сочетанной с пыльцевой сенсibilизации к грибковым аллергенам составила 47,8%, у взрослых – 27,0% ($\chi^2=8,5$, $p=0,0142$); частота сочетанной с пыльцевой сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* – 44,0% у детей и 21,6% у взрослых, страдающих поллинозом ($\chi^2=10,4$, $p=0,0056$).

Сенсibilизация к *Alternaria* чаще встречается в возрастной группе 7-17 лет (49,9%); в целом же среди детей и подростков (от 3 до 17 лет) гиперчувствительность к *Alternaria* выявлялась чаще – 80,2% (105/131) по сравнению с пациентами старше 17 лет – 19,8% (26/131) ($\chi^2=95,3$, $p=0,0001$).

Проанализирована степень выраженности сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* в соответствии с классом выявляемых специфических IgE к нативному экстракту *Alternaria*.

Показано, что у детей с одинаковой частотой выявляются IgE-АТ к грибам рода *Alternaria* как низкого (1-2 класс), так и среднего/высокого класса (3-6 класс) – 47,6% (50/105) и 52,4% (55/105), соответственно. У взрослых пациентов преобладают специфические IgE низкого уровня (1-2 класс) по сравнению со средним (3-4 класс) – 80,8% (21/26) и 19,2% (5/26), соответственно ($\chi^2=19,7$, $p=0,0001$). Среди взрослых пациентов сенсibilизации высокого уровня (5-6 класс) выявлено не было (рисунок 7).



Рисунок 7 - Степень сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* у детей и взрослых с АР/БА (уровень выявляемых специфических IgE).

Основной нозологической формой у пациентов с грибковой сенсibilизацией был аллергический ринит, который диагностирован у 98,0% (106/108) детей и 90,6% (29/32) взрослых. Бронхиальная астма была выявлена у 26,4% (37/140) пациентов с грибковой сенсibilизацией – 25,9% (28/108) детей и 28,1% (9/32) взрослых. Бронхиальная астма чаще встречалась среди мальчиков – 71,4% (20/28), чем среди девочек – 28,5% (8/28) ($\chi^2=10,3$, $p=0,0058$).

Учитывая, что 97,2% детей и 81,3% взрослых пациентов с грибковой аллергией имели сенсibilизацию к грибам рода *Alternaria*, была оценена частота клинических форм АР/БА у данной группы пациентов.

Основной нозологической формой у пациентов с сенсibilизацией к *Alternaria*, также как и в целом в группе пациентов с грибковой сенсibilизацией, был аллергический ринит, который диагностирован у 97,1% (102/105) детей и 92,3% (24/26) взрослых. Бронхиальная астма была выявлена у 28,2% (37/131) пациентов с сенсibilизацией к *Alternaria* – 27,6% (29/105) детей и 30,8% (8/26) взрослых. Коморбидная патология (сочетание АР и БА) встречалась с одинаковой частотой у детей и взрослых – 24,8% (26/105) и 23,1% (6/26), соответственно.

Исходя из того, что клинические проявления аллергии к грибам рода *Alternaria* совпадают с периодом обострения поллинозов (максимально в июле-сентябре), проведена оценка частоты клинических форм при ко-сенсibilизации к *Alternaria* и пыльце и без пыльцевой аллергии. Среди пациентов с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria* у 56,2% (59/105) детей и 61,5% (16/26) взрослых присутствовала ко-сенсibilизация к пыльце (см. рисунок 8). Анализ частоты коморбидной патологии (АР+БА) при ко-сенсibilизации (*Alternaria*+пыльца) показал статистически значимое превышение показателей в 2,6 раза у детей по сравнению с клиническими вариантами без сопутствующей пыльцевой аллергии: 33,9% (20/59) и 13,0% (6/46), соответственно ($\chi^2=6,03$, $p=0,0489$) (рисунок 8).

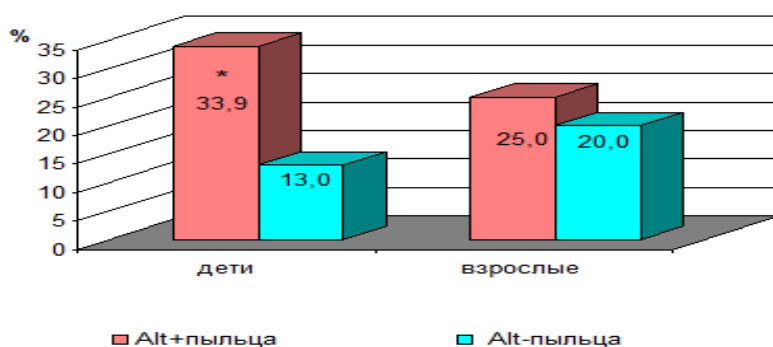


Рисунок 8 - Частота коморбидной патологии (АР+БА) у детей и взрослых при различных вариантах сенсibilизации к *Alternaria*.

* $p < 0,05$ при сравнении сенсibilизации *Alternaria* + пыльца и *Alternaria* без пыльцы.

Проведенные расчеты показали, что сочетанная сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений является фактором риска формирования БА в детском возрасте (ОШ=2,625; 1,035-6,655). Риск развития БА при этом увеличивается на 44% – RR 1,443 (1,049-1,986) (рисунок 9).

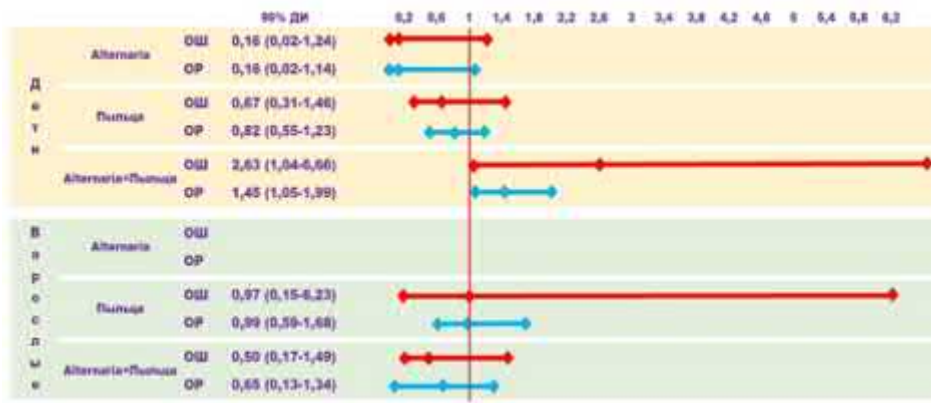


Рисунок 9 - Связь частоты развития БА с различными вариантами сенсibilизации у детей и взрослых.

Пациентам с сенсibilизацией к нативному экстракту *Alternaria* было проведено определение специфических IgE к алергокомпоненту Alt a 1, что позволило подтвердить наличие истинной сенсibilизации к *Alternaria* у 60% пациентов данной группы (рисунок 10).

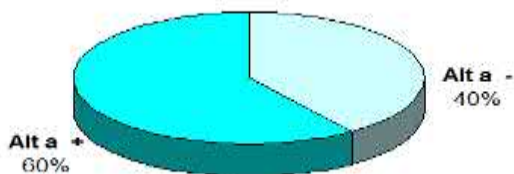


Рисунок 10 - Удельный вес IgE-АТ к Alt a1 у больных с наличием IgE-АТ к нативному экстракту грибов рода *Alternaria*.

Корреляционный анализ (тест ранговой корреляции Спирмена) показал высокую положительную и статистически значимую корреляцию между уровнем sIgE к нативному экстракту и главному алергокомпоненту rAlt a1 у больных с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria* ($r_s=0,758$, $p=0,002$).

50 пациентам с симптомами поллиноза в период третьей волны палинации (июль-сентябрь) было проведено исследование методом молекулярной диагностики IgE-АТ к главным алергокомпонентам полыни (Art v 1) и амброзии (Amb a 1), грибов рода *Alternaria* (Alt a1) и *Aspergillus* (rAsp f1), а также IgE-АТ к экстрактам грибов рода *Cladosporium* и *Penicillium*.

У 76% и 32% больных с симптомами АР/БА в июле-августе детектированы IgE-антитела к алергокомпонентам Art v 1 (полынь) и Amb a 1 (амброзия полыннолистная), соответственно. Что касается грибковой сенсibilизации, то IgE-АТ к мажорному алергену

Alternaria (Alt a 1) были выявлены у 10% больных, IgE-АТ к грибам рода *Cladosporium* – у 4% больных, а специфических IgE к аллергокомпоненту *Aspergillus* (rAsp f1) и нативному экстракту грибов рода *Penicillium* выявлено не было.

Анализируя данные, полученные по всей группе обследованных, можно заключить, что ко-сенсibilизация к пыльце и *Alternaria* выявляется у 23,9% (84/351) пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, при этом истинная сенсibilизация к *Alternaria* диагностирована в 60% случаев. Статистический анализ показал, что частота выявления IgE-АТ к аллергокомпоненту rAlt a1 (ImmunoCap ISAC) у больных с клиническими проявлениями поллиноза в июле-сентябре (10%, 5/50), сопоставима с частотой встречаемости специфических IgE-АТ (RIDA, Allergyscreen) при анализе всех пациентов с ко-сенсibilизацией (*Alternaria*+пыльца) – 23,9% (84/351).

ВЫВОДЫ

1. В атмосфере г. Самары преобладают споры грибов рода *Alternaria* и *Cladosporium* (34,4%, в среднем, за период наблюдения). Частота дней, в которые превышаются пороговые значения концентрации спор *Alternaria*, варьирует от 6 до 81% за месяц с максимальными значениями в июле-сентябре. Концентрация спор грибов рода *Cladosporium* не превышает пороговых показателей, что определяет их низкую значимость как этиологического фактора респираторной аллергии.
2. По данным аллергологического обследования грибковая сенсibilизация выявлена в 43,4% случаев у детей и в 31,4% – у взрослых пациентов с аллергическим ринитом и астмой. В структуре грибковой сенсibilизации доминирует сенсibilизация к грибам рода *Alternaria*, которая встречается у 97,2% детей и 81,3% взрослых. У детей преобладает средний и высокий уровень сенсibilизации (в 52,3% случаев), у взрослых – низкий (в 80,8% случаев).
3. Основной нозологической формой у пациентов с грибковой сенсibilизации в регионе является аллергический ринит, наблюдающийся в 96,4% случаев (98,0% у детей и 90,6% у взрослых). Бронхиальная астма диагностирована у 26,4% больных (у 25,9% детей и 28,1% взрослых), коморбидная патология (сочетание аллергического ринита и бронхиальной астмы) выявлена у 24,0% детей и 18,7% взрослых.
4. Сочетанная грибковая сенсibilизация у больных поллинозом выявляется у 47,8% детей и 27,0% взрослых, частота сочетанной сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* диагностирована у 44% детей и 21,6% взрослых, страдающих поллинозом. Ко-сенсibilизация (*Alternaria*+пыльца) повышает риск развития бронхиальной астмы в детском возрасте на 44% (RR 1,443; (1,049-1,986)).

5. Особенностью молекулярного спектра грибковой сенсibilизации у пациентов с симптомами поллиноза в июле-сентябре в г. Самаре является наличие специфических IgE к rAlt a1 у 10% обследованных и sIgE-АТ к грибам рода *Cladosporium* – у 4%. sIgE-АТ к главному аллергокомпоненту rAlt a1 определяются у 60% пациентов с сенсibilизацией к нативному экстракту *Alternaria* с высокой статистически значимой положительной корреляцией между уровнем sIgE к нативному экстракту *Alternaria* и к rAlt a1.

Практические рекомендации

1. Использование календаря спорообразования плесневых грибов для г. Самары позволяет прогнозировать периоды и интенсивность признаков обострения аллергических заболеваний и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия для пациентов с грибковой сенсibilизацией.
2. Для выявления сочетанной грибковой и пылевой сенсibilизации необходимо учитывать доминирующие в регионе виды грибов – грибы рода *Alternaria*.
3. При диагностике сочетанной грибковой и пылевой сенсibilизации необходимо учитывать наличие общих периодов вегетации с максимальной концентрацией как пыльцы, так и спор плесневых грибов рода *Alternaria* в воздухе.
4. Для более точного и объективного прогноза эффективности иммунотерапии у больных поллинозом с сочетанной грибковой сенсibilизацией необходимо исследование уровня sIgE к нативному экстракту грибов рода *Alternaria* или компонентной алергодиагностики с определением sIgE-антител к Alt a1.
5. У больных поллинозом в сочетании с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria* целесообразно использовать экстракт грибов рода *Alternaria* в составе лечебных смесей для иммунотерапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Предполагается дальнейшее проведение аэропалинологического мониторинга в г. Самаре с оценкой сезонной динамики численности спор плесневых грибов, а также выявлением закономерных связей с погодными и климатическими условиями в режиме реального времени.

Актуальным и перспективным направлением исследований является также создание индивидуальных программ алергологической помощи больным с различными формами аллергических заболеваний, в том числе связанных с грибковой сенсibilизацией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хабибулина, Л.Р. Факторы риска болезней органов дыхания в Самаре / Л.Р. Хабибулина, Т.В. Моисеева, Н.В. Власова, Л.М. Кавеленова, М.В. Манжос, К.С. Мазоха // Морфологические ведомости, 2016, Т. 24 №4, С. 77-80.

2. Мазоха, К.С. Этиологическая структура поллинозов в Самаре / К.С. Мазоха, Л.Р. Хабибулина, Е.В. Асеева, О.С. Козлова // Медицинская иммунология. – Санкт-Петербург, 2017. - Т. 19. - Специальный выпуск. - С. 91-92.
3. Власова, Н.В. Этапы становления аэропалеонтологического мониторинга в г. Самаре: пятилетние итоги и проблемы / М.В. Манжос, Л.Р. Хабибулина, К.С. Мазоха // Биодиагностика состояния природных и природно-техногенных систем. – 2018. - Книга 1. - С. 38-42.
4. Мазоха, К.С. Аэропалеонтологические аспекты грибковой аллергии в Самаре / К.С. Мазоха, М.В. Манжос, Л.М. Кавеленова, Н.В. Власова, Л.Р. Хабибулина // VII Петербургский международный форум оториноларингологов России, материалы. – 2018. - С.14-15.
5. Мазоха, К.С. Мониторинг концентрации спор грибов в атмосферном воздухе г. Самара / К.С. Мазоха, М.В. Манжос, Л.Р. Хабибулина, Н.В. Власова, Л.М. Кавеленова, Е.В. Асеева // Российский аллергологический журнал. – 2019. - Т. 16. - №1(2). - С. 89-91.
6. Манжос, М.В. Пятилетний мониторинг воздушной среды г. Самары / М.В. Манжос, Л.Р. Хабибулина, Н.В. Власова, Л.М. Кавеленова, К.С. Мазоха, Н.Н. Жукова, Е.В. Асеева, О.С. Козлова, Т.В. Моисеева // Российский аллергологический журнал. – 2019. - Т. 16. - №1. - С. 36-44.
7. Мазоха, К.С. Оценка распространенности и клинико-аллергологическая характеристика грибковой сенсибилизации в г. Самаре / К.С. Мазоха, М.В. Манжос, Л.Р. Хабибулина, Е.С. Асеева, А.В. Селезнев // Российский иммунологический журнал. – 2020. - Т.23. - №4. - С. 461-466.
8. Мазоха, К.С. Грибковая аллергия – аэриобиологические аспекты в г. Самаре / К.С. Мазоха, М.В. Манжос, Н.Н. Жукова, Л.Р. Хабибулина, Н.В. Власова, Л.М. Кавеленова, А.С. Зацепин, А.А. Краснова // Вестник Медицинского университета «Реавиз». – 2020. - №2. - С. 6-12.
9. Мазоха, К.С. Клинические особенности микогенной сенсибилизации в Самаре / К.С. Мазоха, Е.В. Макова, Т.В. Моисеева // XV Национальный конгресс терапевтов. – 2020. - С. 49.
10. Мазоха, К.С. Распространенность сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* в г. Самаре / К.С. Мазоха // Сборник работ X Межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 2020 г. – 2020. – С. 60-61.
11. Мазоха, К.С. Некоторые аспекты грибковой сенсибилизации в г. Самаре / К.С. Мазоха, М.В. Манжос, Т.В. Моисеева // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. – 2020. - С. 100.
12. Мазоха, К.С. Актуальные вопросы грибковой сенсибилизации: аэриобиологические

аспекты / К.С. Мазоха, М.В. Манжос, Л.Р. Хабибулина, Н.В. Власова, Л.М. Кавеленова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. - №5(1). - С. 4–9.

13. Vlasova, N. On the results of the aeropalinospore monitoring of urban air: some features of inside and inter-seasonal variability of lower fungi spores level / N. Vlasova, К. Mazokha, L. Kavelenova, M. Manzhos // E3S Web of Conferences 265. 02005 (2021) APEEM 2021 <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202126502005>

СОКРАЩЕНИЯ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ В ТЕКСТЕ

AЗ	Аллергические заболевания
АР	Аллергический ринит
АСИТ	Аллерген-специфическая иммунотерапия
АТ	Антитела
БА	Бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИФА	Иммуноферментный анализ
ЛДЦ	Лечебно-диагностический центр
ОШ	Отношение шансов
IgE	Иммуноглобулин E
IU	Международные единицы
IUIS	Международный союз иммунологических обществ
nAmb a 1	Мажорный аллерген амброзии полыннолистной
nArt v 1	Мажорный аллерген полыни
rAlt a 1	Рекомбинантный аллерген <i>Alternaria alternata</i>
rAsp f 1	Рекомбинантный мажорный аллерген <i>Aspergillus fumigatus</i>
RR	Относительный риск
sIgE	Специфический иммуноглобулин E
WAO-ARIA-	Международный согласительный документ по молекулярной диагностике аллергии
GA ² LEN	
WHO	Всемирная организация здравоохранения

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность заведующей кафедрой экологии, ботаники и охраны природы Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева, доктору биологических наук профессору Л.М. Кавеленовой и ассистенту кафедры, кандидату биологических наук Н.В. Власовой за помощь в обработке предметных стекол и идентификации пыльцевых зерен и спор грибов; главному врачу АО «ЛДЦ Иммунологии и аллергологии» г. Самары Т.В. Суздальцевой за возможность проведения клинико-функционального и специфического аллергологического обследования.