

6. Yaglov V.V. Inflammatory diseases of the pelvic organs. *Ginekologiya*. 2006; 8(4): 47—51. (in Russian)
7. Dovganenko R.S. Regional features of reproductive health of adolescent girls Primorye. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; (1): 53—6. (in Russian)
8. Orlova V.S., Kalashnikova I.V., Motcnaya O.V. Epidemiology of menstrual dysfunction in adolescent girls at the population level, for example, the Belgorod region. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2009; (3): 67—74. (in Russian)
9. Avershina O.V., Konoplya A.A., Lazarev A.I. Pharmacological correction of derivatives of nucleic acids the immune and oxidant disorders in patients with chronic salpingoophoritis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorovye»*. 2008; (2): 62—8. (in Russian)
10. Gubler E.V. *Computational methods of analysis and recognition of pathological processes*. Leningrad: Nauka; 1993. (in Russian)
11. Evseev A.A., Boginskaya L.N., Protopova L.O., Zatonskikh L.V., Krasnova I.A. Modern principles of diagnostics and treatment of acute inflammatory diseases of uterine appendages. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2003; (2): 32—8. (in Russian)
12. Schetinina Yu.S., Konstantinova O.D., Kotova L.I., Parshina A.A. Influence of natural factors on the hormonal status of women with chronic salpingoophoritis. *Orenburgskiy medicinskiy vestnik*. 2015; 1(9): 29—34. (in Russian)
13. Konoplya A.A., Demidenko V.A., Likov V.F., Karaulov A.V. Immunotherapy of patients with salpingoophoritis in the postoperative period. *Immunologiya*. 2008; 29(5): 302—5. (in Russian)
14. Peltier M.R., Freeman A.J., Mu H.H., Cole B.C. Characterization of the macrophage-stimulating activity from *Ureaplasma urealyticum*. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; (3): 186—92.
15. Agarkov N.M., Budnik I.V. Informative value of clinical symptoms, immunological, hematological parameters and manifestations of endogenous intoxication in acute nonspecific salpingoophoritis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012; (4): 11—5. (in Russian)

Поступила 01.06.17
Принята к печати 15.06.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.248-06:616-002.828]-078.33-074

Ахунов В.М.^{1,2}, Сизова Ж.М.¹, Ахунова А. М.², Лаврентьева Т. П.³, Айзина Н. Л.³

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ПЕЦИЛОМИКОЗЕ

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 115487, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований)» Департамента здравоохранения г. Москвы, 115580, Москва, Россия

*Актуальность проблемы обусловлена выявлением инфицированности крови пациентов грибами рода *Raecilotomycetes* в виде носительства или активации пециломикозной инфекции (ПИ) с клинической манифестацией аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (БА).*

*Цель работы — изучить клинические и иммунологические особенности БА при пециломикозе, разработать новые подходы к ее лабораторной диагностике в условиях первичного звена здравоохранения. Проведено комплексное обследование пациентов, которое включает сбор аллергологического анамнеза, физикальный осмотр, проведение лабораторных, цитологических, иммунологических и микробиологических исследований. Диагноз пециломикоза ставили на основании экспресс-диагностики пециломикоза путём прямого подсчёта зрелых сферул и дрожжеподобных клеток гриба рода *Raecilotomycetes* в образце крови, выявления в сыворотке крови больных специфических IgE- и IgG-антител к аллергену гриба *Raecilotomycetes spp.* и культурального исследования. Изучены клинико-иммунологические характеристики атопической и эндогенной (неатопической) форм БА у 143 пациентов. У 120(83,9%) из них выявлена активация ПИ: содержание зрелых сферул гриба рода *Raecilotomycetes* в крови колебалось от 8000 до 55 000 (в среднем $17\ 500 \pm 755$) в 1 мкл при норме 1000—6000 (в среднем 3417 ± 433) в 1 мкл; выявлены специфические IgE- и IgG-антитела к аллергену гриба *Raecilotomycetes spp.* (57 и 81% соответственно). Развитие БА индуцировано активацией ПИ в крови: на фоне острой респираторной вирусной инфекции у 74(62%) пациентов, сезонных и возрастных колебаний иммунного статуса у 34(28%) пациентов, под влиянием стрессового воздействия у 12(10%) пациентов. Иммунный ответ на инфекцию грибом рода *Raecilotomycetes* опосредован механизмами неспецифической резистентности и специфического иммунитета. К санации крови от грибных клеток нефагоцитируемых размеров с помощью антител-посредников специфических IgE- и IgG-антител к аллергену гриба *Raecilotomycetes* в качестве эффекторных клеток в реакции антителозависимой опосредованной клетками цитотоксичности привлечены эозинофилы и естественные киллеры (NK). Выявлен фагоцитоз мелких грибных форм - эндоспор моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами и цитоллиз грибных клеток эритроцитами. Полученные данные позволяют дифференцировать носительство или активацию ПИ в крови у пациентов с БА, выделять лиц с атопическим или неатопическим профилем иммунного реагирования, определяющим специфику их иммунной защиты от возбудителя грибной инфекции и клиническую картину заболевания. Предложен алгоритм диагностики БА пециломикозной этиологии в условиях первичного звена здравоохранения.*

Ключевые слова: бронхиальная астма; диагностика; грибы рода *Raecilotomycetes*; пециломикоз; иммунитет.

Для цитирования: Ахунов В.М., Сизова Ж.М., Ахунова А.М., Лаврентьева Т.П., Айзина Н.Л. Клинико-иммунологическая характеристика и лабораторная диагностика бронхиальной астмы при пециломикозе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62 (11): 693-698. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-693-698>

Для корреспонденции: Ахунов Василий Михайлович, канд. мед. наук, ассистент каф. медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет); e-mail: vaahunov@mosmedzdrav.ru

Akhunov V.M.^{1, 2}, Sizova ZH.M.¹, Akhunova A.M.², Lavrenteva T.P.³, Aizina N.L.³

THE CLINICAL IMMUNOLOGIC CHARACTERISTIC AND LABORATORY DIAGNOSTIC OF BRONCHIAL ASTHMA UNDER PECILOMYCOSIS

¹The Federal state autonomous educational institution of higher education "The I.M. Sechenov first Moscow state medical university" of Minzdrav of Russia, 119992 Moscow, Russia

²The state budget institution of health care "The S.S. Yudin municipal clinical hospital" of the Moscow health department, 115580 Moscow, Russia

³The state budget institution of health care "The diagnostic center (The laboratory analysis center)" of the Moscow health department, 115580 Moscow, Russia

*The actuality of the problem is conditioned by detection of infection of patients' blood with fungi genus *paecilomyces* in the form of carriage or activation of *pecilomycosis* infection with clinical manifestation of allergic diseases and bronchial asthma. The purpose of study is to analyze clinical and immunologic characteristics of bronchial asthma under *pecilomycosis* and to develop new approaches to its laboratory diagnostic in conditions of the primary health care unit. The complex examination of patients that included collection of allergy anamnesis, physical examination, application of laboratory, cytology, immunology and microbiology analysis was carried out. The diagnosis of *pecilomycosis* was established at the basis of express-diagnostic using direct count of mature spherules and yeast-like cells of fungi genus *Paecilomyces* in blood sample, detection of specific IgE- and IgG antibodies to allergen of fungus *Paecilomyces* spp. in blood of patients and cultural analysis. The clinical immunological characteristics of atopic and endogenous (non-atopic) forms of bronchial asthma in 143 patients were examined. The activation of *pecilomycosis* was established in 120 (83.9%) patients: the content of mature spherules of fungus genus *Paecilomyces* in blood varied from 8 000 to 55 000 (in average 17 500±755) in 1 mkl at the standard 1000-6000 (in average 3417±433) in 1 mkl. The specific IgE- and IgG antibodies to allergen of fungus *Paecilomyces* spp. were detected (57% and 81% correspondingly). The development of bronchial asthma is induced by activation of *pecilomycosis* in blood: it occurred against the background of acute respiratory viral infection in 74 patients (62%), seasonal and age fluctuations of immune status in 34 patients (28%), under stress impact in 12 patients (10%). The immune response to infection with fungus genus *Paecilomyces* is conditioned by mechanisms of non-specific resistance and specific immunity. The eosinophils and natural killers are involved into sanitation of blood from fungal cells of non-phagocytosing sizes using antibodies-mediators of specific IgE and IgG antibodies to allergen of fungus *Paecilomyces* as effector cells in reaction of antibody-dependent and cell mediated cytotoxicity. The phagocytosis of small fungal forms was detected: endospores by monocytes, neutrophils, eosinophils and cytolysis of fungal cells by erythrocytes. The obtained data permits to differentiate carriage or activation of *pecilomycosis* in blood of patients with bronchial asthma, to mark out individuals with atopic or non-atopic profile of immune reaction determining specificity of their immune defense from agent of fungal infection and clinical picture of disease. The algorithm is proposed concerning diagnostic of bronchial asthma of *pecilomycosis* etiology in conditions of primary health care unit.*

Key words: bronchial asthma; diagnostic; fungus *Paecilomyces*; *pecilomycosis*; immunity

For citation: Akhunov V.M., Sizova ZH.M., Akhunova A.M., Lavrenteva T.P., Aizina N.L. The clinical immunologic characteristic and laboratory diagnostic of bronchial asthma under *pecilomycosis*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (11): 693-698. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-693-698>

For correspondence: Akhunov V.M., candidate of medical sciences, assistant of the chair of medical social expertise and poly-clinic therapy of the Federal state autonomous educational institution of higher education "The I.M. Sechenov first Moscow state medical university". e-mail: vaahunov@mosmedzdrav.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The authors are grateful to Vladimir Steblitsky, the photographer, for his top professionalism making possible to reflect pathomorphological alterations in blood and tissues of the organs with *pecilomycosis*.

Received 21.06.2017
Accepted 02.07.2017

Введение. Бронхиальная астма (БА) — хроническое заболевание дыхательных путей. Одним из основных патогенетических механизмов ее развития является специфический воспалительный процесс в бронхиальной стенке, инициирующий повышенную реактивность гладкой мускулатуры бронхов и ее обструкцию в ответ на воздействие различных факторов риска — триггеров [1]. В соответствии с результатами клинического и аллерго-иммунологического исследования принято выделять атопическую и эндогенную (неатопическую) формы БА. Несмотря на то, что эндогенная форма БА имеет разный с атопией клинический профиль, четких иммунопатологических различий между ними до настоящего времени не выявлено. В биоптатах тканей бронхов больных эндогенной формой БА обнаружен такой же профиль вырабатываемых Th₂ — хелперами цитокинов и клеток воспаления, как и при атопической форме БА [2]. В клеточном составе воспаления дыхательных путей при БА в слизистой оболочке и просвете бронхов преобладают активированные лимфоциты и эозинофи-

лы. Предполагается, что в основе патогенеза эндогенной формы БА лежат аутоиммунные или аутоаллергические механизмы, триггерами которых являются инфекции. Перспективы в диагностике и лечении БА связывают с открытием новых фактов, раскрывающих патогенез заболевания.

Гриб рода *Paecilomyces* вида *Paecilomyces variotii* Bainier (1907), известный как частый загрязнитель воздуха жилых помещений и пищевых продуктов, в настоящее время признан одним из новых возбудителей оппортунистического микоза у лиц с дисфункцией иммунной системы; на основании филогенетического анализа идентифицирован как анаморфа (бесполое состояние) *Byssoschlamys spectabilis*.

Сопоставление результатов молекулярного и морфологического анализа 26 клинических изолятов, которые ранее на основании морфологических признаков были идентифицированы как *P. variotii*, выявили среди них три разных вида: *P. variotii* (14 штаммов), *P. formosus* (11 штаммов) и *P. dactylethromorphus* (1 штамм). Разновидность *P. variotii*

Bainnier (1907) var. *zaaminella*, выделенная от пациентов — жителей Узбекистана, на основании филогенетического анализа идентифицирована как *P. formosus* [3].

Клинические проявления пециломикоза полиморфны. Описаны поражения ногтей, кожи, синусит, эндофтальмит, септический эндокардит [4, 5], сепсис, пневмония, анемия, инфекционно-аллергический бронхоальвеолит, БА [6—9].

Грибы рода Paecilomyces — возбудители врожденной, хронической, персистирующей инфекции крови, обладают диморфизмом и условно-патогенными свойствами. Резервуаром пециломикозной инфекции (ПИ) в природе является почва, а в организме человека — кровь. Основной путь передачи ПИ — трансплацентарный [10, 11]. По данным обращаемости в аллергологический кабинет городской поликлиники Москвы выявлена инфицированность крови грибами рода *Paecilomyces* в виде носительства или активации пециломикозной инфекции с клинической манифестацией аллергических заболеваний и/или БА [12].

Цель работы — выявить клинические и иммунологические особенности БА при пециломикозе, предложить новые подходы к ее лабораторной диагностике, доступные в условиях первичного звена здравоохранения.

Материал и методы. Обследованы 143 пациента с БА (59(41%) мужчин и 84(59%) женщины), которые находились на диспансерном наблюдении и лечении в аллергологическом кабинете городской поликлиники Москвы. Наибольшее число больных в возрасте от 41 года до 70 лет — 88(65%), среди которых преобладали женщины старшей возрастной группы (69%). Анамнестическая длительность заболевания, оцененная с момента постановки диагноза, варьировала от 7 дней до 5 лет. Диагноз и степень тяжести БА устанавливали в соответствии с критериями GINA.

Комплексное обследование пациентов включало: сбор аллергологического анамнеза, физикальный осмотр, клинико-лабораторные, иммунологические, биохимические, микробиологические и функциональные методы исследования. Диагноз пециломикоза устанавливали методом экспресс-диагностики пециломикоза [13], серологическим и культуральным исследованиями. Для определения общего IgE и специфических IgE-антител к аллергенам окружающей среды и грибу *Paecilomyces spp.*, общего IgG и специфических IgG-антител к аллергену гриба *Paecilomyces spp.* использовались наборы для диагностики аллергических заболеваний и установления спектра причинно-значимых аллергенов фирмы Dr. Fooke laboratorien GmbH, Германия.

У 18 пациентов БА с активацией ПИ в крови изучен в динамике цитологический состав мокроты. Образцы мокроты наносили на предметные стекла, фиксировали в спирто-формалиновой смеси и окрашивали гематоксилином и эозином. Исследования цитологического состава мокроты осуществляли в момент взятия мокроты и через 24 ч после инкубации её в питательной среде 199 (4,5 мл) с гепарином (500 ЕД) при температуре 37 и 25°C.

Результаты и обсуждение. По данным обращаемости в аллергологический кабинет городской поликлиники установлена поголовная инфицированность больных БА грибом рода *Paecilomyces*. В соответствии с результатами аллергологического анамнеза, данных физикального осмотра, экспресс-диагностики пециломикоза, лабораторных и аллерго-диагностических исследований пациентов с БА разделили на 2 группы. 1-ю группу со-

ставили 23(16%) пациента БА с атопией, в образцах крови которых были обнаружены тканевые формы гриба рода *Paecilomyces* без признаков активации пециломикозной инфекции (табл. 1). Среди них 14(61%) мужчин и 9(39%) женщин в возрасте от 16 до 29 лет (средний возраст $24,5 \pm 4,2$ года). Длительность БА, по данным анамнеза, в этой группе варьировала от 1 года до 5 лет (в среднем $3,0 \pm 1,9$ года). У всех пациентов данной группы в сыворотке крови выявлены повышенное содержание общего IgE и специфические IgE-антитела к аллергенам окружающей среды. По данным аллергологического анамнеза, 11(47,8%) пациентов имели наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям.

На повышенную чувствительность к домашней пыли, проявляющуюся заложенностью носа, чиханием, зудом глаз, слезотечением и приступами удушья, указали 13% больных. Контакт с домашними животными (кошка, собака, хомяк и др.) провоцировал развитие симптомов аллергии и астмы у 17,4% больных. 35% пациентов указали на сезонные проявления ринита, конъюнктивита, приступов удушья, связанных с цветением деревьев и трав. У 34,6% больных отмечена повышенная чувствительность одновременно к разным группам аллергенов окружающей среды. Кроме того, у отдельных пациентов имелись указания на высыпания и зуд кожи при употреблении в пищу орехов, яиц, коровьего молока. У пациентов с аллергией на пыльцу березы — яблок, моркови, черешни. Имелись также указания на медикаментозную непереносимость к витаминам группы В. Количественное содержание зрелых сферул и дрожжеподобных клеток гриба рода *Paecilomyces* в крови больных данной группы колебалось от 1000 до 6000 (в среднем 3608 ± 328) в 1 мкл и было сопоставимо с показателями контрольной группы ($p > 0,05$), что позволило отнести их к группе носителей (см. табл. 1).

Во 2-ю группу включены 120(84%) больных БА с признаками активации ПИ в крови, средний возраст их составил 51 ± 7 лет. У 74(61,1%) пациентов этой группы приступы удушья впервые возникли на 2—3-й неделе от начала ОРВИ. Острые симптомы респираторной инфекции в виде повышения температуры тела до 38—40°C в течение 1—3 дней, озноба, недомогания, затрудненного носового дыхания и выделения водянистого секрета из носовых ходов, сменялись редким сухим кашлем, который на 7—10 день от начала развития становился приступообразным и сопровождался аускультативной картиной удлиненного выдоха и сухими свистящими хрипами по всей поверхности легких. Приступы удушья возникали ежедневно, преимущественно в ночное время или ранним утром, характеризовались затяжным течением. У 34(28%) пациентов старшей возрастной группы, с активацией ПИ в крови, приступы удушья развились впервые и в последующем обострялись в периоды сезонных колебаний иммунной системы (ранней весной и поздней осенью). У 12(10%) пациентов, с активацией ПИ в крови, БА развилась на фоне стрессового воздействия.

Наследственная предрасположенность к развитию аллергических заболеваний была отмечена у 18(15%) пациентов второй группы. 15(12,5%) пациентов указали на медикаментозную непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда и аспирина. У 5(7%) пациентов приём амоксициллина инициировал развитие системной реакции в виде генерализованной сыпи и приступов удушья. На повышенную чувствительность к пыли заплесневелого дерева и старых бумаг, проявляющуюся зудом кожи, заложенностью носа, чиханием, зудом глаз,

слезотечением и приступами удушья, указали 35(29%) пациентов. Пищевой аллергией страдали 10% пациентов. Среди пищевых аллергенов преобладали продукты красного цвета, в том числе, красная рыба.

Анамнестическая давность заболевания составила от 7 дней до 12 нед, в среднем $4,1 \pm 1,2$ нед. Среднее содержание зрелых сферул гриба рода *Paecilomyces* в крови составило в целом по группе $17\,500 \pm 755$ в 1 мкл. Посев крови на питательные среды у 42(35%) больных выявил рост грибов рода *Paecilomyces*. У 49(40%) больных БА с активацией ПИ отмечалось лёгкое персистирующее течение, у 71(59%) — средней тяжести. Количественное содержание зрелых сферул гриба рода *Paecilomyces* в крови у больных с лёгкой степенью БА колебалось от 8000 до 17 000 (в среднем $14\,020 \pm 416$) в 1 мкл крови при норме 1000—6000 (в среднем 3417 ± 433) ($p < 0,001$). В гемограммах пациентов выявлены эозинофилия от 5 до 8% и/или лимфоцитоз.

Клинические симптомы заболевания у больных со средней тяжестью БА пециломикозной этиологии изучены у 71(59%) пациента — у 28(39%) мужчин и у 43(61%) женщин. Количественное содержание зрелых сферул гриба рода *Paecilomyces* в 1 мкл крови у больных БА средней тяжести определялось от 17 000—23 000 и выше. В гемограммах пациентов выявлялось увеличение количественного содержания базофилов, лимфоцитоз и моноцитоз (см. табл. 1). Из 120 больных БА с активацией ПИ у 67(55%) уровень общего IgE колебался в пределах нормальных значений или был сниженным. Специфические IgE-антитела к аллергенам окружающей среды выявлены в сыворотке крови 10(14%) больных. У 7(8%) пациентов отмечена гиперпродукция IgE без связи с атопией, у 46(38%) больных БА с активацией ПИ зафиксированы повышенный уровень общего IgE и специфические IgE-антитела к аллергенам разных групп окружающей среды. Аллергические проявления и/или приступы удушья у пациентов этой группы наблюдались с детских лет и случались эпизодически при контакте с аллергеном.

Характер и тяжесть течения БА изменились на 2—3-й неделе от начала ОРВИ или гриппа: приступы удушья участились, возникали преимущественно в ночное время или ранним утром и имели склонность к затяжному течению. В гемограммах данных больных выявлялась эозинофилия, базофилия, лимфоцитоз и моноцитоз (см. табл. 1). Для всей группы пациентов с активацией ПИ в крови характерно развитие респираторных симптомов с сопутствующей патологией других органов и признаками инфекции и общей интоксикации в виде общей слабости, недомогания, потливости. У 60% пациентов этой группы выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, у 15% — артралгия, у 9% — полинейропатия. У 32(26%) больных на фоне активации ПИ наблюдались кожные проявления в виде локализованного или распространённого поражения. Отмечены: эритема, мелкоузелковая сыпь, местами сливного характера, уртикарные высыпания с отёком типа Квинке, буллёзные поражения под твёрдой покрывкой и псориазические бляшки. Как правило, появление кожных высыпаний предшествовало развитию приступов удушья.

Среди 26 больных с атопическим профилем БА и активацией пециломикозной инфекции в крови специфические IgE-антитела к аллергену гриба *Paecilomyces spp.* отмечались у 15(57%) больных, специфические IgG-

Таблица 1

Клеточный состав периферической крови у больных БА с различным профилем иммунного реагирования при инфекции грибом рода *Paecilomyces*

Иммунологический профиль больных БА	Содержание зрелых сферул гриба рода <i>Paecilomyces</i> в 1 мкл крови	Клеточный состав периферической крови (%)
Атопический, без активации ПИ. Пецилоносители	3608 ± 328	Э. $3,4 \pm 0,29$ Б.0 Лимф. $26,4 \pm 0,87$ Мон. $5,8 \pm 0,15$
Атопический, с активацией ПИ в крови. Пециломикоз	$17\,580 \pm 326^*$	Э. $14,4 \pm 0,58^*$ Б. $1,7 \pm 0,12^*$ Лимф. $39 \pm 1^*$ Мон. $8 \pm 0,3^*$
Неатопический, с активацией ПИ в крови. Пециломикоз	$17500 \pm 755^*$	Э. $5 \pm 0,48$ Б. $1,6 \pm 0,99^*$ Лимф. $40 \pm 0,99^*$ Мон. $11 \pm 0,5^*$

Примечание. * — достоверные различия с показателями группы контроля.

антитела — у 21(80%) пациента, сочетание специфических IgE- и IgG-антител к аллергену гриба *Paecilomyces spp.* обнаружено у 14(53%) и только специфические IgG-антитела — у 7(26%) пациентов (табл. 2). У 4(15%) пациентов данной группы с острой фазой активации ПИ в крови наличия специфических IgE- и IgG-антител к грибу *Paecilomyces spp.* в сыворотках крови не выявлено. В группе из 20 больных (см. табл. 2), с неатопическим профилем БА и активацией ПИ в крови специфические IgE-антитела к грибу *Paecilomyces spp.* выявлены у 2(10%) пациентов, аллергенспецифические IgG-антитела — у 11(55%), их сочетание — у 1(5%) больного. У четырёх больных данной группы в острой фазой активации ПИ аллергенспецифические IgE- и IgG-антитела в сыворотках крови не обнаружены.

Преобладание содержания специфических IgG-антител в сыворотках крови пациентов БА обеих групп с различными клинико-иммунологическими характеристиками указывает на доминирующую роль IgG в процессе защиты от инфекции грибом рода *Paecilomyces*. По данным литературных источников, развитие или обострение течения БА при пециломикозе наблюдалось у пациентов с пониженным уровнем IgG [14]. Низкий уровень IgG был также отмечен в сыворотках крови рожениц и их новорожденных детей с внутриутробной пневмонией, инициированной грибом рода *Paecilomyces* [10].

Таблица 2

Сводные данные показателей специфических IgE- и IgG-антител к аллергену гриба *Paecilomyces spp.* в сыворотках больных БА при пециломикозе

Показатели	Больные БА атопической формы с активацией ПИ (n = 26)	Больные БА неатопической формы с активацией ПИ (n = 20)
IgE+	15(57,69)	2(10)
IgG+	21(80,7)	11(55)
IgE+ IgG+	14(53,84)	1(5)
IgE-IgG-	4(15,3)	4(20)

Примечание. В скобках указан процент.

Таблица 3

Сводные данные показателей результативности лабораторных исследований на выявление ПИ у больных БА

Метод	Количество исследованных	Положительные результаты, %	Сроки получения результатов
Экспресс-диагностика пециломикоза	120	100	15 мин
Количественное определение специфических IgE-антител к аллергену гриба <i>Paecilomyces spp.</i>	46	57,69	24 ч
Количественное определение специфических IgG-антител к аллергену гриба <i>Paecilomyces spp.</i>	46	80,7	7 ч
Культуральное исследование	120	35	4—7 (до 30) дней

В процессе санации крови от возбудителя грибной инфекции принимают участие эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты и эритроциты. К деструкции клеток-мишеней нефагоцитируемых размеров с помощью специфических антител-посредников привлекаются эозинофилы и NK [15]. В наших наблюдениях, у пациентов с различными клиническими характеристиками атопической и неатопической форм БА, деструкцию грибных клеток осуществляют оба вида эффекторных клеток. Однако у лиц с атопическим профилем БА отмечено преобладание эозинофильного механизма защиты (рис. 1, а, см. обложку), при неатопической форме БА — лимфоцитарного (рис. 1, б, см. обложку). Выявление эндоспор, фиксированных к клеточной мембране эритроцитов, а также присутствие в цитоплазме эритроцитов грибных клеток или их цитоскелетов, указывает на участие эритроцитов в процессе санации крови от возбудителя ПИ. Возможно, путем цитолиза за счет неферментативного свободно-радикального окисления (рис. 1, в, г, см. обложку). Поскольку, количественное содержание грибных клеток при активации ПИ в крови может превышать содержание лейкоцитов, доминирующая роль в санации крови от возбудителя грибной инфекции, в рамках неспецифической защиты, по-видимому, осуществляется эритроцитами.

По данным аллерго-иммунологического анализа выраженность положительных реакций на аллергены окружающей среды у больных с атопией и активацией ПИ в крови колебалась на уровне 4—6 классов (+), а положительных реакций с аллергеном гриба *Paecilomyces spp.* — преимущественно на уровне 1—2 классов (+). Пониженная реакция немедленного типа по отношению к аллергену гриба рода *Paecilomyces*, по-видимому, была обусловлена генерализованным распространением патогена, что индуцировало активацию иммуносупрессорных регуляторных механизмов. Последовавшее подавление выработки специфических IgE-антител к аллергену гриба исключало возможность развития системных реакций анафилактического типа.

При цитологическом исследовании мокроты пациентов с неатопической формой БА и активацией ПИ в крови обнаружены сферулы и дрожжеподобные клетки гриба рода *Paecilomyces*, подвергнутые киллерному воздействию эозинофилами. Визуально они представляли собой неокрашенные клетки с зернистым содержимым,

на поверхности которых располагались эозинофилы (рис. 2, а, см. обложку). Аналогичная картина взаимодействия активированных эозинофилов и клеток тканевых форм гриба рода *Paecilomyces* наблюдалась в мокроте у больных с атопическим профилем БА и активацией ПИ в крови (рис. 2, б, см. обложку). Однотипность морфологического состава мокроты у пациентов с различными клинико-иммунологическими характеристиками БА может быть обусловлена их общей инфицированностью грибом рода *Paecilomyces* и присутствием в мокроте клеток гриба нефагоцитируемых размеров. Это индуцирует защитную реакцию, в которой эозинофилы и натуральные киллеры выступают в качестве эффекторных клеток, а тканевые формы гриба — клеток-мишеней. Исследование образцов мокроты, помещенных в среду 199 с гепарином, через 24 ч инкубации при температуре 37°C выявило тканевые формы грибов рода *Paecilomyces* (рис. 2, в, см. обложку). В образцах мокроты, инкубированных в среде 199 с гепарином при температуре 25°C, через 24 ч были обнаружены нити мицелия, внутри которых располагались споры (рис. 2, г, см. обложку). У 4(22%) пациентов, наряду с тканевыми формами грибов рода *Paecilomyces*, в мокроте обнаружено присутствие бактериальной флоры; это указывает на ведущую роль ПИ в патогенезе БА. Сопоставление результативности используемых методов диагностики БА при пециломикозе в условиях клинической лаборатории первичного звена здравоохранения показало наибольшую практическую значимость экспресс-диагностики пециломикоза и выявления специфических IgE- и IgG-антител к аллергену гриба *Paecilomyces spp.* (табл. 3). Обнаружение возбудителя и его количественный учет в сочетании со специфическим аллерго-иммунологическим исследованием ускоряет диагностику БА пециломикозной этиологии и, вместе с тем, служит обоснованием для проведения этиотропного лечения. По нашим наблюдениям, включение системных антимикотиков в комплексное лечение больных БА с активацией ПИ, восстанавливает иммунный контроль за численностью грибных клеток в крови с достижением длительной ремиссии заболевания или клинического выздоровления [13].

Длительное персистирование тканевых форм гриба рода *Paecilomyces* в крови человека без признаков инфекционного процесса может свидетельствовать о слабых патогенных свойствах грибов рода *Paecilomyces* и супрессии иммунного ответа хозяина. Иммуитет при инфекции грибом рода *Paecilomyces* является не стерильным. Переход пецилоносительства в клинически выраженный пециломикоз инициируют различные факторы, подавляющие активность клеточного и гуморального иммунитета, тесная взаимосвязь которых определяет резистентность к инфекции грибом рода *Paecilomyces*. Развитие патологического процесса при неконтролируемом размножении грибных клеток может быть опосредована липидными медиаторами метаболитов гриба и механизмами повышенной чувствительности, индуцированной возросшим уровнем грибкового аллергена. Клинические проявления пециломикоза в форме БА могут быть опосредованы аллергической реакцией 1-го типа с участием аллерген-специфических IgE-антител к грибу рода *Paecilomyces*. Аллергенспецифические IgE-антитела при этом могут выполнять двоякую роль: а) вызывать дегрануляцию тучных клеток с выходом биологически активных веществ, в том числе гистамина, инициирующих развитие аллергических симптомов и приступов удушья, и б) обеспечить

фиксацию эозинофилов на капсулах грибных клеток для реализации АЗКЦТ. В развитии обструктивного синдрома принимает участие и гиперреактивность стенок бронхов, опосредованная специфическим иммунным воспалением в стенке бронха и перибронхиальной ткани с исходом в склероз, направленного на уничтожение грибных клеток и ограничение распространения их в лёгочную ткань. В процессе формирования гиперреактивности бронхиальных стенок могут также участвовать липидные медиаторы метаболитов паразитических форм гриба рода *Paecilomyces*, в частности, экзогенная грибная фосфолипаза А₂ [17]. Воздействие фосфолипазы А₂ на фосфолипиды клеточных мембран вызывает освобождение арахидоновой кислоты, продукты метаболизма которой действуют непосредственно на клетки-мишени, включая афферентные и эфферентные нервные окончания, которые способны усиливать спазм гладкой мускулатуры [18]. Отсутствие в образцах мокроты обследованных пациентов БА в 78% наблюдений другой микрофлоры свидетельствует о моноинфекции бронхиального дерева грибами рода *Paecilomyces* и их роли в этиологии развития БА. БА при пециломикозе характеризуют наличие внутренней инфекции грибом рода *Paecilomyces*, преобладание клинико-иммунологических признаков неатопического профиля и связь её возникновения с острой респираторной вирусной инфекцией, что позволяет отнести её к подразделению эндогенной формы БА.

Переход носительства в клинически выраженный пециломикоз с развитием БА пециломикозной этиологии может отягощать течение атопической формы БА, развитие которой предшествует активации ПИ у носителя. В патогенезе развития приступов удушья у данных пациентов участвуют экзоаллергены внешней среды и эндоаллергены грибов рода *Paecilomyces*, гиперреактивность бронхиальных стенок, обусловленная хроническим иммунным воспалением защитного типа и липидными медиаторами метаболитов грибов рода *Paecilomyces*.

Высокая результативность и практическая значимость метода экспресс-диагностики пециломикоза в сочетании со специфической диагностикой инфекции грибом рода *Paecilomyces* в условиях клинической лаборатории диктует необходимость их использования в повседневной работе аллергологов, пульмонологов и врачей общей практики.

Благодарности. Авторы выражают благодарность фотографу Владимиру Стеблицкому, высокий профессионализм которого позволил отобразить патоморфологические изменения в крови и тканях органов при пециломикозе.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1—5, 13, 16, 18 см. в REFERENCES)

- Дехкан Ходжаева Н.А., Шамсиев С.Ш., Шакирова Р.Ю., Макарова Г.И., Мингабаева Ш.Н. Роль *Paecilomyces* в этиологии тяжелых и рецидивирующих бронхолегочных заболеваний у детей. *Педиатрия*. 1982; (9): 12—4.
- Алимджанова Р.Ю. Клинические варианты в развитии грибкового заболевания, вызываемого грибом рода *Paecilomyces*. *Терапевтический архив*. 1993; 65(11): 53—5.
- Ахунова А.М., Шустова В.М. Пециломикоз. *Проблемы туберкулеза*. 1989; (8): 38—42.

- Ахунова А.М. Инфекционно-аллергический бронхолегочный пециломикоз. *Терапевтический архив*. 1991; 63(10): 19—24.
- Абдухалик-заде Г.А. Роль *Paecilomyces* в развитии внутриутробной пневмонии. Дисс. ... канд. мед. наук. Самарканд; 1997.
- Ахунова А.М., Абдухалик-заде Г.А., Абдусалымов А.А., Атакулов Б.М., Бекирова Т.Л., Хайдарова Г.М., Саидова С.М. Данные эпидемиологического обследования на пециломикоз рожениц и новорожденных Самаркандского региона. В кн.: *Успехи медицинской микологии*. Т. 10. Сергеев Ю.В., ред. М.: Национальная академия микологии; 2007.
- Ахунов В.М., Сизова Ж.М. Распространенность бронхиальной астмы пециломикозной этиологии и возможности фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях. *Биомедицина*. 2010; (3): 28—9.
- Ахунова А.М., Шустова В.И. Клиническая и иммунологическая характеристика пециломикоза. *Клиническая медицина*. 1991; (3): 64—7.
- Хайтов Р.М. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Юлаев М.Ф., Ахунова А.М. Некоторые свойства экзогенной фосфолипазы А₂, продуцируемой мицелием гриба *Paecilomyces viridis*. *Вопросы медицинской химии*. 1999; 45(3): 223—6.

REFERENCES

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention*; 2007. <http://ginasathma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- Humbert M., Menz G., Ying S., Corrigan C.J., Robinson D.S., Durhan R.S. et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today*. 1999; 20: 528—33.
- Jos Houbraken, Paul E. Verweij, Antonius J.M.M. Rijs, Andrew M. Borman, R.A. Samson Identification of *Paecilomyces variotii* in Clinical Samples and Settings. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48(8): 2754—61.
- Aguilar C., Pujol I., Sala J., Guarro J. Antifungal susceptibilities of *Paecilomyces* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(7): 1601—4.
- Pastor F.J., Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12(10): 948—60.
- Dehkan-Khodjaeva N.A., Shamsiev S.S., Shakirova R.Y., Makarova G.I., Mingbaeva S.N. The role of *Paecilomyces* in the etiology of prolonged and recurrent bronchopulmonary diseases in children. *Pediatriya*. 1982; 60(9): 12—4. (in Russian)
- Alimdzhanova R.Y. Clinical variants in the development of fungal diseases caused by fungi of the genus *Paecilomyces*. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1993; 65(11): 53—5. (in Russian)
- Ahunova A.M., Shustova V.I. Peacilomycosis. *Problemy tuberkuleza*. 1989; 66(8): 38—42. (in Russian)
- Akhunova A.M. Infectious-allergic Bronchopulmonary Paecilomycosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1991; 63(10): 19—24. (in Russian)
- Abduhalikzade G.A. *The Role of Paecilomyces in the Development of Intrauterine Pneumonia*. Diss. Samarkand; 1997. (in Russian)
- Akhunova A.M., Abduhalikzade G.A., Abdusalymov A.A., Atakulov B.M., Bekirova T.L., Khaydarova G.M., Saidova S.M. Data of the epidemiologic study on maternal and neonatal paecilomycosis in the Samarkand region. In: *Sergeev Y.V., ed. Advances of Medical Mycology*. Moscow: The National Academy of Mycology; 2007. (in Russian)
- Akhunov V.M., Sizova Z.M. The prevalence of asthma of the *Paecilomyces* etiology and possible pharmacotherapy for outpatients. *Bio-meditina*. 2010; 5(3): 28—9. (in Russian)
- Akhunov V.M. *Features of Bronchial Asthma with Paecilomycosis*. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2014.
- Akhunova A.M., Shustova V.I. Clinical and immunological characteristics of paecilomycosis. *Klinicheskaya meditsina*. 1991; 69(3): 64—7. (in Russian)
- Haitov R.M. *Immunology [Immunologiya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006.
- Clark I.A., Richomond J.E., Wills E.J., Allison A.C. Intraerythrocytic death of the parasite in micerecovering from infection with *Babesia microti*. *Parasitology*. 1977; 75: 189.
- Yulaev M.F., Akhunova A. Some properties of the exogenous phospholipase A₂ produced by the mycelium of the fungus *Paecilomyces viridis*. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1999; 45(3): 223—6.
- Gershwin M.E., ed. *Bronchial Asthma*. New-York: Crun & Stratton; 1981.

Поступила 21.06.17

Принята к печати 02.07.17

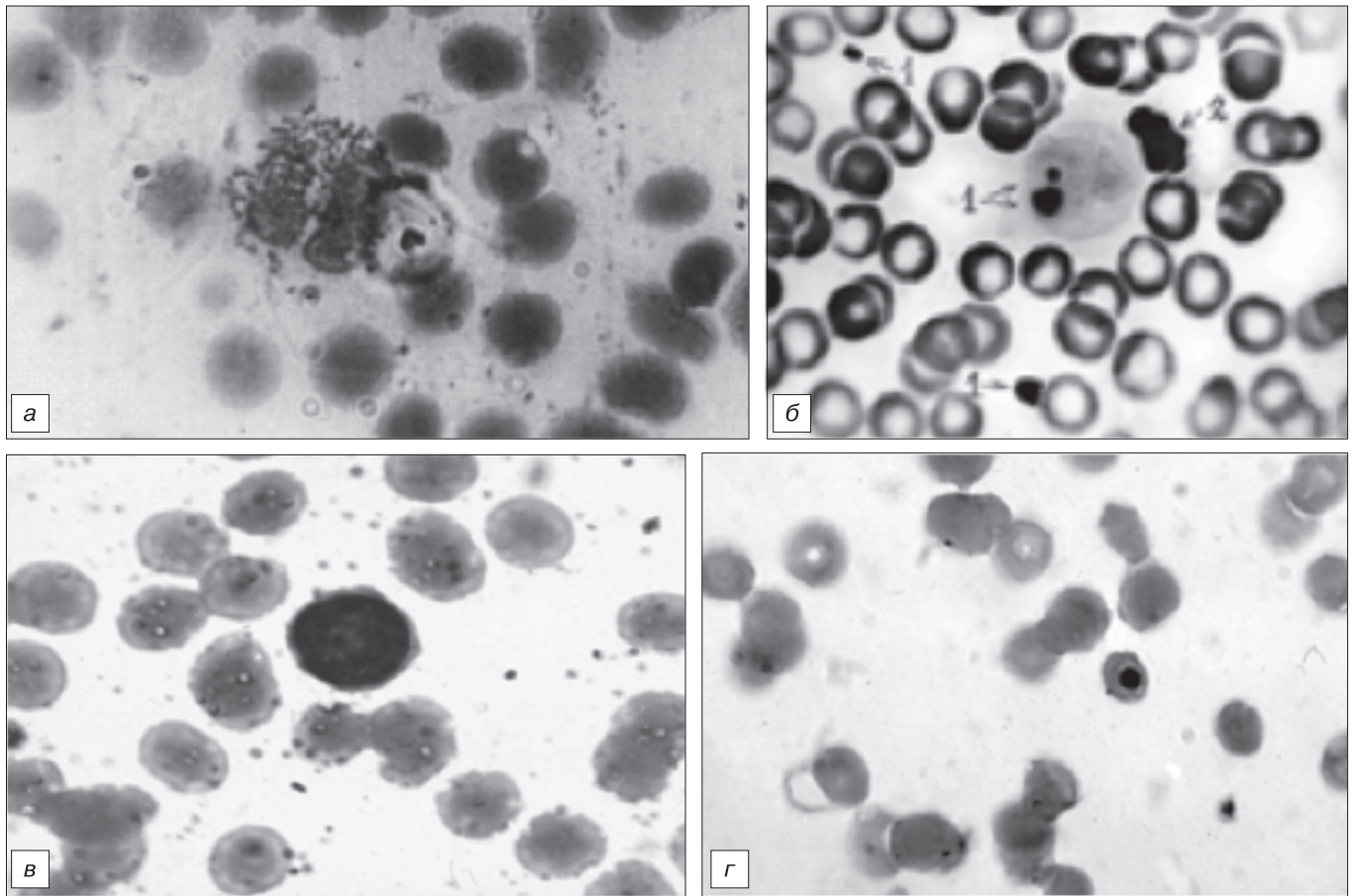


Рис. 1. Картина периферической крови у больных БА при пециломикозе.

а — больные с атопическим профилем БА при пециломикозе; в поле зрения эозинофил, распластанный по поверхности сферулы с концентрацией гранул вокруг её капсулы. Окраска по Романовскому—Гимзе. Ув. 1000;

б — больные с неатопическим профилем БА при пециломикозе; в поле зрения мононуклеар, реализующий фагоцитарную и цитотоксическую функции, в цитоплазме которого отчётливо видны поглощенные им эндоспоры (1), видна крупная дрожжеподобная клетка (2), фиксированная на его поверхности. Окраска по Граму—Вейгерту. Ув. 900;

в — больные БА в острой фазе активации ПИ; всё поле зрения представлено эритроцитами с фиксированными к их клеточной мембране эндоспорами округлой или дрожжеподобной формы; в центре клетка гриба с двухконтурной капсулой и заключенными в ней эндоспорами — сферула. Окраска по Романовскому—Гимзе. Ув. 900;

г — больные БА с активацией пециломикозной инфекции в крови; в цитоплазме отдельных эритроцитов обнаруживаются грибные клетки или их цитоскелеты. Окраска по Романовскому—Гимзе. Ув. 900.

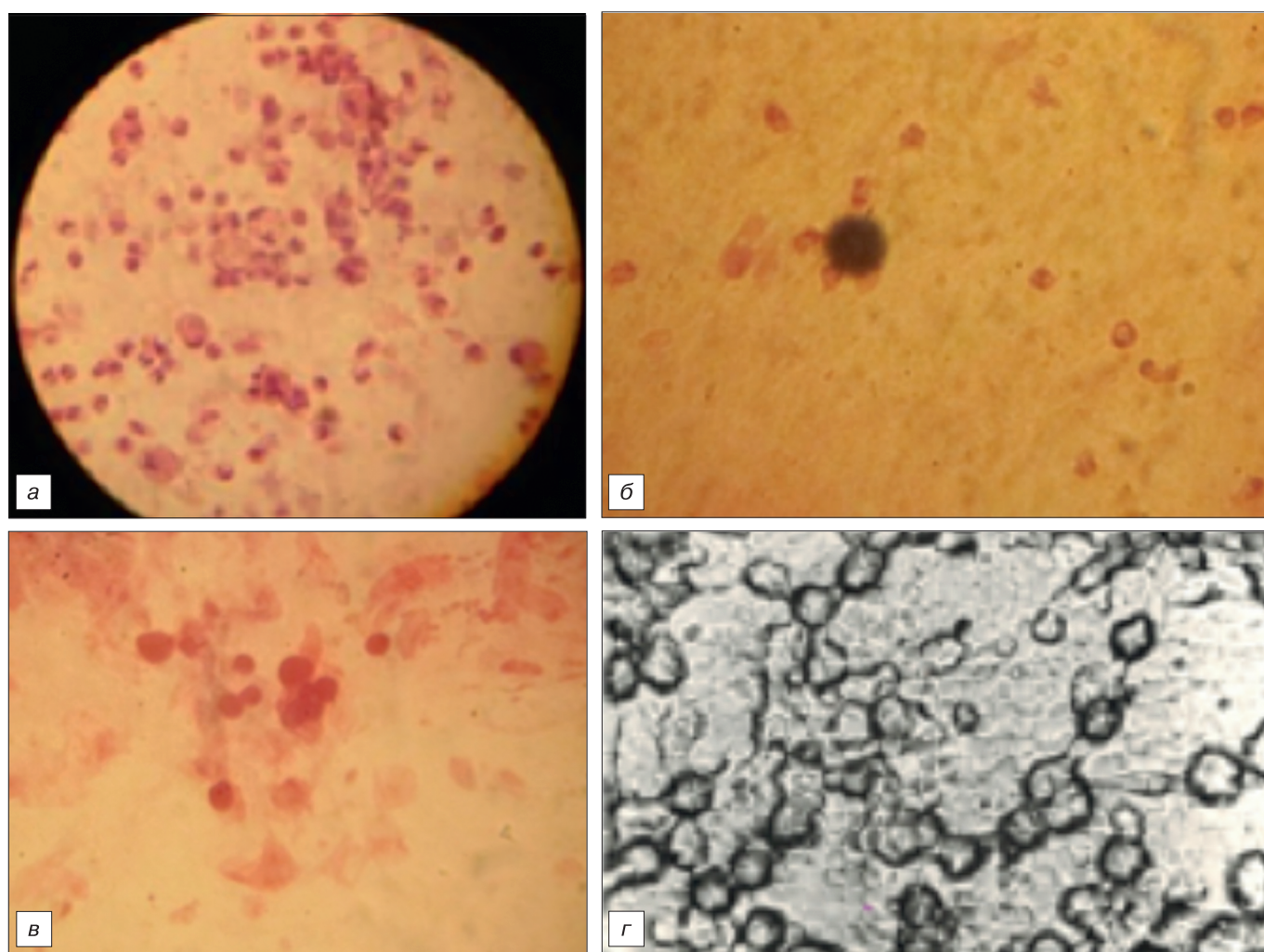


Рис. 2. Цитологический состав мокроты больных БА при пенициллизе.

а — больной А. с неатопической формой БА при пенициллизе; в поле зрения цитоскелеты грибных клеток покрытые эозинофилами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 800;

б — больной Х. с atopической формой БА и активацией ПИ; в поле зрения зрелая сферула и фиксирующиеся к её поверхности активированные эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400;

в — морфологический состав тканевых форм гриба рода *Paecilomyces* в образце мокроты больной с неатопической формой БА после суточной инкубации в питательной среде 199 с гепарином в термостате при температуре 37°C; в поле зрения сферулы и дрожжеподобные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400;

г — неокрашенный образец мокроты больного БА при пенициллизе после суточной инкубации в питательной среде 199 с гепарином при температуре 25°C.

В поле зрения нити мицелия, внутри которых определяются споры. Ув. 400.