

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

УДК: 616.211-002-063.4

БАСС

ЕВГЕНИЯ АРОНОВНА

**РОЛЬ ЭКСПОЗИЦИИ ОСНОВНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ КОШКИ
(FEL D 1, FEL D 2, FEL D 4) В СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕМ
ПРОФИЛЕ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У
ДЕТЕЙ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Тузанкина Ирина Александровна,
доктор медицинских наук,
профессор, ЗДН РФ

Екатеринбург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	С.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 - РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ОСНОВНЫМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ КОШКИ (FEL D 1, FEL D 2, FEL D 4), ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЕЁ ФОРМИРОВАНИЯ И ВЛИЯНИЯ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
ГЛАВА 2 - МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАБОТЕ	28
2.1 - Общая характеристика исследуемых групп пациентов	28
2.2 – Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования	29
2.2.1 – Клинические методы, используемые в работе	29
2.2.2 – Лабораторные методы исследования	31
2.2.3 – Иммунологические лабораторные методы исследования	33
2.2.4 – Спирометрия	34
2.3 – Методы статистической обработки данных	34
ГЛАВА 3 – КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ С РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИЕЙ НА ШЕРСТЬ КОШЕК	35
3.1 – Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых детей	35
3.2 – Характеристика сенсibilизации у детей с аллергическим ринитом по результатам прик-тестов	45
3.3 – Характеристика пациентов по результатам лабораторного аллергологического обследования	47
3.4 – Особенности течения аллергической патологии у пациентов с различными клиническими проявлениями сенсibilизации аллергенами кошки	53

ГЛАВА 4 – ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПОЗИЦИИ АЛЛЕРГЕНОВ КОШКИ В ТЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ	57
4.1 – Первый контакт с аллергенами кошки и его значение в течении аллергической патологии	57
4.2 – Особенности течения аллергической патологии у пациентов в условиях высокой и низкой экспозиции аллергенов кошки	62
4.3 – Характеристика спектра сенсибилизации у пациентов, проживающих в условиях различной экспозиции аллергенов кошки	66
ГЛАВА 5 – СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ОСНОВНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ АЛЛЕРГЕНОВ КОШКИ (FEL D 1, FEL D 2, FEL D 4) И ЕЕ РОЛЬ В ТЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ	73
5.1 – Спектр сенсибилизации молекулярными компонентами аллергенов кошки	73
5.2 – Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с различным спектром сенсибилизации молекулярными аллергенными компонентами кошки	75
5.3 – Особенности спектра сенсибилизации основными клинически значимым молекулярными аллергенными компонентами кошки у пациентов с различной экспозицией аллергенов кошки	80
5.4 – Характеристика спектра сенсибилизации основными ингаляционными аллергенами у пациентов с различным спектром сенсибилизации молекулярными аллергенными компонентами кошки	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Аллергические заболевания являются одной из самых распространенных форм патологии в мире. По данным всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) распространенность аллергической патологии резко увеличилась в последние десятилетия, достигнув масштабов эпидемии к концу XX века [106]. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число больных с аллергическими заболеваниями в мире достигает 40%, а в России, по данным ряда авторов, это число достигает 35% населения [127, 3]. С целью снижения роста распространенности аллергической патологии экспертами WAO были разработаны рекомендации по уменьшению неблагоприятного воздействия окружающей среды.

Особое внимание уделяется аллергической патологии у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, как наиболее уязвимой для воздействия факторов окружающей среды части населения. Свердловская область является территорией, загрязненной комбинациями токсичных веществ и тяжелых металлов, что является фактором риска развития аллергических заболеваний и поливалентной сенсibilизации у детей, проживающих в данной местности [71].

Широкое распространение домашних животных, в особенности кошек и собак, приводит к повсеместному (квартиры, детские сады, школы, офисы) наличию значительного уровня аллергенов этих животных и увеличению частоты аллергии на кошек и собак в индустриальных странах [32, 2]. Количество владельцев домашних питомцев варьирует от 20% в Швеции до 65% населения в Новой Зеландии. В России, по данным социологических опросов, количество владельцев кошек на 10% превышает общемировые показатели [13, 4, 10].

Соответственно распространенности домашних животных, значительно варьирующей, различается частота сенсibilизации их аллергенами и составляет от 6 до 30%. А среди пациентов врачей-аллергологов сенсibilизация аллергенами кошки достигает 64% [32, 41, 46, 74, 79, 86, 102, 113, 140, 159, 177]. В России и странах СНГ уровень сенсibilизации эпидермальными аллергенами также находится на высоком уровне. В г. Донецке сенсibilизация шерстью кошек была выявлена у 37,9% детей [9]. Среди детей, страдающих аллергическими заболеваниями, распространенность сенсibilизации шерстью кошки в таких городах как Ижевск, Пенза, Томск, Москва, составляет 25,5 - 27,8%. А в Пензенской области уровень сенсibilизации достигает 26% - 32% (среди взрослого и детского населения соответственно) [13, 15, 18].

Наличие сенсibilизации аллергенами кошки является одним из факторов риска развития бронхиальной астмы [90, 113, 147]. С другой стороны, у детей с персистирующей бронхиальной астмой был выявлен протективный эффект сенсibilизации шерстью кошки, выразившийся в повышении контроля над течением заболевания [105].

Значение экспозиции аллергенов кошек в развитии и течении аллергической патологии остается до конца не ясным. Опубликованные работы, посвященные ранней экспозиции аллергена кошки, отражают, в основном, протективный эффект такого воздействия [28, 40, 48]. Но существуют и обратные данные о повышении риска развития аллергических заболеваний и снижении контроля над их течением [19, 95].

Отсутствие единого взгляда на значение сенсibilизации и экспозиции аллергенов кошек повышает актуальность компонентной молекулярной диагностики для оценки прогноза развития заболевания и возможных реакций на аллергены других животных [47, 97].

Цель исследования – оценить этиопатогенетическую роль аллергенов кошки при аллергическом рините у детей.

Задачи исследования:

1. Оценить спектр сенсибилизации по результатам кожных проб методом прик-тестов и уровню аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови у детей с аллергическим ринитом.
2. Определить информативную значимость методов кожного аллергологического тестирования и определения аллерген-специфических иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови по технологии иммунофлуоресценции на трехмерной пористой твердой фазе при оценке спектра сенсибилизации.
3. Оценить тяжесть течения аллергического ринита и его сочетание с другими нозологическими формами аллергической патологии у детей при сенсибилизации аллергенами кошки.
4. Провести сравнительный анализ течения аллергической патологии у детей, проживающих в условиях высокой (с животным/ми) и низкой (без животного) экспозиции кошачьих аллергенов.
5. Определить частоту сенсибилизации основными молекулярными компонентами аллергенов кошки и оценить ее значимость при аллергическом рините у детей.

Методология и методы исследования. Работа выполнена на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Областной детской клинической больницы, г.Екатеринбург, и Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уро РАН, г.Екатеринбург. Исследование проводилось с участием 228 детей с установленным диагнозом аллергический ринит, использовались клинико-anamnestические, инструментально-диагностические, лабораторные иммунологические методы исследования.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора. Достоверность полученных результатов исследования обеспечена

дизайном исследования, объемом материала, использованием апробированных лабораторных тестов и сертифицированных наборов реагентов для выявления аллергенспецифических иммуноглобулинов класса E, применением современных методов и компьютерных программ статистического анализа полученных данных. И подтверждена актом проверки достоверности первичной документации от 14.06.2019г.

Положения, выносимые на защиту:

1. Среди спектра сенсibilизирующих ингаляционных аллергенов у детей с аллергическим ринитом доминируют аллергены животного происхождения, преимущественно кошачьи.

2. Клинические проявления риноконъюнктивального и/или бронхообструктивного синдромов при контакте с аллергенами кошки у сенсibilизированных данными аллергенами детей не оказывают влияния на тяжесть течения аллергической патологии.

3. Проживание сенсibilизированных аллергенами кошки детей в условиях высокой экспозиции аллергенов (с одним или несколькими животными) повышает риск сочетанного течения аллергического ринита или риноконъюнктивита и бронхиальной астмы, проживание в условиях низкой экспозиции аллергенов приводит к формированию инфекционно-аллергического генеза аллергического ринита.

4. Поливалентная сенсibilизация тремя основными клинически значимыми молекулярным компонентам аллергенов кошки (rFel d 1, nFel d 2, rFel d 4) реализуется сочетанным течением аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Научная новизна исследования. Впервые проведена оценка спектра сенсibilизации молекулярными компонентами аллергенов кошки у детей с круглогодичным аллергическим ринитом, определены особенности течения аллергической патологии при различных профилях сенсibilизации. Впервые проведена оценка значимости экспозиции аллергенов кошки для

сенсibilизированных данными аллергенами детей с аллергическим ринитом.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан и внедрен в практику алгоритм диагностики пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом. Выделены особенности клинического течения аллергической патологии у детей с круглогодичным аллергическим ринитом, проживающих в условиях высокой (совместно с животным) и низкой (без животных) экспозиции кошачьих аллергенов. Выявлена частота сенсibilизации основными клинически значимыми молекулярными компонентами аллергенов кошки (rFel d 1, nFel d 2, rFel d 4). Определены варианты течения аллергической патологии при различном спектре сенсibilизации основными клинически значимыми молекулярными компонентами аллергенов кошки.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования были внедрены в практику консультативно-диагностической поликлиники и педиатрического отделения № 5 ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница. Разработанные рекомендации используются при обследовании и диспансерном наблюдении детей с круглогодичным аллергическим ринитом. Результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую работу лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, и в педагогический процесс при работе с аспирантами ИИФ УрО РАН по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе в изданиях, рецензируемых ВАК – 6. Индексируемых в международных электронных базах данных Scopus и PubMed – 3.

Объем и структура диссертационного исследования. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, включающего в себя 195 источников, из них 18 отечественных и 177 зарубежных. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 6 рисунками.

**ГЛАВА 1 - РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ
ОСНОВНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ КОШКИ (FEL
D 1, FEL D 2, FEL D 4), ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ ЕЁ ФОРМИРОВАНИЯ И ВЛИЯНИЯ НА ТЯЖЕСТЬ
ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ
(обзор литературы)**

Высокая распространенность домашних питомцев приводит к повсеместному присутствию их аллергенов в окружающей среде. Экспозиция аллергенов кошки является одной из самых распространённых, что обуславливает высокую частоту сенсибилизации данными аллергенами и формирование респираторной аллергической патологии.

Распространенность сенсибилизации

Распространенность сенсибилизации к аллергенам кошки достаточно высока. По данным когортных исследований среди взрослого населения она составляет от 6 до 26% [36, 47, 122, 142]. В детской популяции наличие IgE-антител (IgE-aГ) к аллергенам кошки сопоставимо с их распространенностью у взрослых: от 8,6 до 28,7% [36]. При этом в исследовании Amaral с соавт., 2016 г., было выявлено снижение уровня сенсибилизации аллергенами кошки по мере взросления [56].

Наиболее высокая частота положительных прик-тестов с аллергенами кошки отмечается в странах Африки и Южной Америки и достигает 29% [147, 181]. IgE-антител к шерсти кошки определяются у каждого пятого жителя США (частота их выявления у взрослых и детей приблизительно одинакова) [161]. В странах Европы сенсибилизация аллергенами кошки менее распространена, хотя в европейских странах эти животные также являются самыми популярными домашними питомцами. Так, в Германии специфические антитела класса IgE к аллергенам кошки были выявлены у

7,5-11% людей [148]. В Швеции общий уровень сенсibilизации шерстью кошки составляет 13,1-18,4%, среди детского населения было выявлено увеличение частоты сенсibilизации с 21 до 30% [42, 125, 172]. Также отмечалась тенденция к смене доминирующего профиля сенсibilизации - положительные прик-тесты с аллергенами клещей домашней пыли в северных странах, таких как Китай, Канада и Швеция, у детей 7-8 лет встречались реже в 1,7-23,9 раза в сравнении с аллергенами кошки [21, 125].

Особое значение имеет спектр сенсibilизации пациентов с аллергическими заболеваниями, определяя тактику медикаментозной и элиминационной терапии. По данным исследований 2014 года (Min K.; Agodokpressi G.) сенсibilизация аллергенами кошки среди пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой составляла от 6 до 64% [146, 162]. Низкая частота положительных прик-тестов с аллергеном кошки отмечается у детей с аллергическими заболеваниями в Китае и Израиле [21, 162]. При этом и в той, и в другой стране традиционно большое количество кошек живет на улицах. В Китае существует ограничение по разведению домашних питомцев, но завести кошку, в отличие от собаки, можно без получения специальных документов. Поэтому многие семьи содержат в домах кошек. В Израиле собаки являются более популярными питомцами, и арабская часть населения (20,5% населения) по религиозным традициям не содержит кошек в домах, но охотно кормит животных, обитающих на улице. Представители других конфессий более охотно заводят кошек в качестве домашних питомцев.

В Турции и Иордании, где основной религией также является Ислам, и кошек в домах практически не содержат, сенсibilизация аллергенами кошки среди пациентов с атопией, напротив, чрезвычайно высока и составляла 44,7% и 41,6% соответственно [23, 163]. Наибольшее количество положительных прик-тестов (63,6%) среди взрослых пациентов с бронхиальной астмой было выявлено в Республике Бенин. Среди подростков,

страдающих бронхиальной астмой, наиболее часто положительные кожные пробы были также отмечены в африканской стране Нигерия – 43% [37]. В странах Европы частота положительных прик-тестов с аллергенами кошки среди взрослых пациентов невысока и составляет от 8% в Германии до 21% среди пациентов с атопическим дерматитом в Чехии и 23,3% среди пациентов с аллергическим ринитом в Греции [32, 96, 135]. При этом популярность кошек в перечисленных странах относительно невысока. Так, в Германии кошек в качестве домашних питомцев содержит 22% опрошенного населения, а в Греции - лишь 13%. Однако в Греции, так же, как и в арабских странах, высока популяция бродячих кошек.

В России и странах СНГ уровень сенсibilизации эпидермальными аллергенами также находится на высоком уровне, однако целенаправленные научные исследования аллергии к домашним животным не проводились. В г. Донецке сенсibilизация шерстью кошек была выявлена у 37,9% детей. Среди детей, страдающих аллергическими заболеваниями, распространенность сенсibilизации шерстью кошки в таких городах как Ижевск, Пенза, Томск, Москва, составляла 25,5 - 27,8%. А в Пензенской области уровень сенсibilизации достигала 26% среди взрослого и 32% среди детского населения [13, 16, 18, 58, 2].

Таким образом, распространенность сенсibilизации аллергенами кошки значительно варьирует в разных странах мира и напрямую зависит от численности популяции этих животных, что определяется национальными и религиозными особенностями.

Роль сенсibilизации в развитии атопического процесса

Влияние наличия IgE-антител к аллергенам кошки на течение атопического процесса в настоящее время активно обсуждается аллергологами [37, 87, 184, 184, 185]. Fu T. с соавт., 2014 г., указывали на повышение риска развития экземы у детей при сенсibilизации аллергенами кошки [184]. Wisniewski с соавт., 2013 г., утверждали, что наличие

сенсibilизации аллергенами кошки является фактором риска развития бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом [185]. Повышение риска развития бронхиальной астмы при наличии сенсibilизации аллергенами кошки было выявлено Hedman с соавт., 2015 г., в исследуемых группах подростков [87]. С другой стороны, у детей с верифицированным диагнозом «персистирующая бронхиальная астма» (Morphew с соавт., 2014 г.) был отмечен на протективный эффект сенсibilизации шерстью животных, в том числе и кошки, выразившийся в повышении контроля над течением заболевания [184].

Таким образом, на значение сенсibilизации к аллергенам кошки в формировании и течении аллергической патологии указывают многие авторы, однако остается неясным механизм протективного эффекта специфических IgE-антител к аллергенам кошки у пациентов с бронхиальной астмой.

Характеристика аллергенов кошки

В настоящее время в международной номенклатуре аллергенов указано 8 молекулярных компонентов аллергенов кошки [187].

Известно, что главным, мажорным, аллергеном кошки является утероглобин Fel d 1. Он уникален по своей структуре и иммуногенным свойствам [40]. Молекулярная масса Fel d 1 составляет 35-39kDa, содержится он преимущественно в слюне кошек и в меньшей степени – сальных железах. Молекула представляет собой тетрамер, состоящий из двух нековалентных гетеродимеров. Каждый димер состоит из двух антипараллельных полипептидных цепей с молекулярными массами 8 и 10 kDa (цепь 1 и цепь 2, соответственно). При этом углеводный компонент входит в состав второй цепи. Цепи 1 и 2 соединяются между собой посредством трех дисульфидных связей. Обе полипептидные цепи экспрессируются в коже и в слюнных железах [38, 63, 151]. Выработка Fel d 1 является гормонозависимой: уровень

аллергена выше в слюне некастрированных котов. Но на сегодняшний день нет точных данных о роли белка Fel d 1 [40].

Малые размеры молекулы утероглобина приводят к тому, что аллерген с легкостью распространяется по шерсти, когда кошка вылизывает себя, а также при расчесывании. Fel d 1 также легко распространяется по воздуху, а благодаря его устойчивости, он переносится владельцами животных на одежде и присутствует даже в тех помещениях, где кошек никогда не было [134].

Выделяют и другие аллергены кошек, среди которых наиболее значимыми являются липокалин Fel d 4 и сывороточный альбумин Fel d 2 (таблица 1).

Таблица 1 - Аллергены кошки

Аллерген	Молекулярный вес	Структура	Выделение из биологических жидкостей	Уровень сенсibilизации
Fel d 1	35-39kDa	утероглобин	Слюна, сальные железы	Более 80% [110]
Fel d 2	65-69 kDa	альбумин	моча, сыворотка, секреты	20-35% [149]
Fel d 3	11 kDa	цистатин	слюна, секреты	10% [129]
Fel d 4	22 kDa	липокалин	моча, секреты	60% [103]
Fel d 5	400 kDa	иммуноглобулин класса IgA	сыворотка	40% [50]
Fel d 6	800-1000 kDa	иммуноглобулин класса IgM	сыворотка	отсутствуют данные в доступных литературных источниках [50, 182]
Fel d 7	17,5 kDa	липокалин	слюна	37,6% [177, 191]
Fel d 8	24 kDa	гликопротеин	сыворотка	19,3% [191]

Аллерген Fel d 4 кодируется геном основного белка мочи, имеет малые размеры и выделяется в окружающую среду с кошачьей мочой и секретами сальных и слюнных желез. Наибольшее количество аллергена выделяется подчелюстной слюнной железой, и при вылизывании кошки разносят его по всей шерсти [103]. По своей структуре он относится к семейству липокалинов, к которому относится большинство аллергенов животных. Поэтому возможно возникновение перекрестных реакций с аллергенами других млекопитающих, например, аллергенами собак Can f 1, Can f 2, Can f 6 [62, 128].

Аллерген Fel d 2 относится по своей структуре к сывороточным альбуминам. Его значимость заключается в гомологичности молекулярной структуры с альбуминами других млекопитающих. В частности, сенсibilизация данным белком участвует в кросс-реактивности между свининой и кошкой, формируя так называемый, cat-pork синдром [140, 141].

Таким образом, несомненно различная роль молекулярных компонентов аллергенов кошки в развитии патологического аллергического процесса, но сенсibilизирующая роль каждого из них требует уточнения.

Распространенность аллергена Fel d 1 в окружающей среде

Мажорный аллерген кошек Fel d 1 является одним из самых распространенных аллергенов, содержащихся в пыли [88]. В ряде исследований было выявлено, что концентрация Fel d 1 в домах, где есть хотя бы одна кошка, может достигать 380 мкг/г [68, 108]. Аллерген в большей концентрации обнаруживается в образцах пыли, собранных в гостиных с мягкой мебели и ковровых покрытиях. И его концентрация в этих помещениях, где все бывают все члены семьи и их гости, может превышать концентрацию Fel d 1 в матрасах кроватей в 2 и более раз [74, 98, 102]. Концентрация аллергена кошки не зависит от социально-экономического статуса и расовой принадлежности владельцев помещений [99]. В исследованиях Hashimoto с соавт., 1994 г. и Такаока с соавт., 2017 г.,

отмечалось, что подобная тенденция распространения аллергена Fel d 1 характерна не только для США и европейских стран, но и для Японии [153, 176]. Там, где живет кошка, концентрация ее мажорного аллергена может превышать концентрацию мажорного аллергена клещей домашней пыли Der p 1 в образцах пыли в 160 раз. Высокая экспозиция аллергена делает его наиболее значимым триггером развития симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы у пациентов, содержащих домашних питомцев.

В воздухе аллерген Fel d 1, в основном, связывается с крупными пылевыми частицами (более 9 микрон), но около 23% аллергена оседает вместе с мелкими частицами пыли, размеры которых не превышают 4,7 микрон [68]. Связь с пылевыми частицами мелкого диаметра обуславливает легкое проникновение аллергена в нижние дыхательные пути и длительное сохранение Fel d 1 в домашней пыли в течение нескольких месяцев [26, 39, 194 169].

Таким образом, снижение концентрации мажорного аллергена кошки Fel d 1 в домашней пыли может быть достигнуто только при проведении комплекса элиминационных мероприятий, включающего регулярное мытье животного с использованием шампуня, замену мягкой мебели и ковров, а также использование HEPA-фильтров в очистителях воздуха [69, 83, 90].

Особое значение для пациентов, сенсibilизированных мажорным аллергеном Fel d 1, имеет тот факт, что аллерген присутствует в общественных помещениях, а также в домах, где кошки никогда не жили. В общественных помещениях, таких как детские сады и школы, концентрация Fel d 1 зависит от наличия ковровых покрытий, и в большей степени, от количества владельцев кошек, посещающих класс или группу детского сада [159]. Аллерген был обнаружен во всех школах и детских садах, где проводились исследования. Концентрация мажорного аллергена кошек в учебных заведениях колебалась от минимально-регистрируемого уровня, до цифр, существенно превышающих концентрацию Fel d 1 в домах, где не

содержатся кошки. При этом минимальная концентрация обнаруживалась лишь в тех учреждениях, где уделяли внимание элиминационным мероприятиям [31, 86, 98, 114, 134, 159, 176].

Аэродинамические свойства утероглобина Fel d 1 обеспечивают его широкое распространение в домашней пыли и пыли общественных помещений, это обеспечивает длительную экспозицию аллергена и способствует повышению риска формирования сенсibilизации у предрасположенных лиц.

Механизмы формирования сенсibilизации к мажорному аллергену кошек Fel d 1

Развитие сенсibilизации аллергенами кошки происходит традиционно по механизмам реакции гиперчувствительности немедленного типа. Мажорный аллерген кошки Fel d 1 способен связываться со специфичными иммуноглобулинами класса E (IgE), а также с иммуноглобулинами класса G (IgG) 1 и 4 подклассов [55]. В работе Hales с соавт., 2013 г., была выявлена способность связываться с данными иммуноглобулинами и минорных аллергенов кошки – Fel d 4, Fel d 7 и Fel d 8 [111]. Данные комплексы аллерген-антитело (для этих молекул не были обнаружены специфические IgG1-антитела) вызывают классический ответ клеток Th2 типа с последующей выработкой IL-4 и стимуляцией образования IgE.

После открытия Toll-like рецепторов было выявлено, что некоторые аллергены могут связываться с ними напрямую, без взаимодействия с рецепторами IgE и IgG. Такая способность была обнаружена у аллергена клещей домашней пыли Der p 2 и мажорного аллергена кошек Fel d 1. Помимо связи с TLR 4 и 2 типов, аллерген кошки также способен взаимодействовать с липополисахаридами напрямую, передавая сигналы T-лимфоцитам непосредственно через трансмембранный транспорт липидов. После активации T-лимфоцитов кожи запускается не только гиперпродукция IgE, но и выработка IL-5, привлекающего в очаг воспаления эозинофилы.

Таким образом развивается отсроченная (24-48 часов) реакция на аллерген, проявляющаяся в форме дерматита [30].

Вероятно, способность аллергена Fel d 1 взаимодействовать с TLR и обуславливает развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа у пациентов, сенсibilизированных мажорным аллергеном кошки [178].

Условия формирования сенсibilизации

Одним из основных условий развития сенсibilизации аллергенами кошки, также, как и ко всем другим аллергенам, является факт экспозиции. При этом в литературе активно обсуждается вопрос минимальной концентрации мажорного аллергена кошки Fel d 1, необходимой для развития сенсibilизации [94, 109, 124]. Повышение риска развития сенсibilизации к Fel d 1 отмечается при его концентрации более 1мкг/г [91, 107].

T. Platts-Mills с соавт., 2004 г., утверждает, что высокие концентрации аллергена могут снижать риск развития сенсibilизации [126]. В обзоре Camrabelл с соавт., 2015 г., указывается на протективный эффект проживания за городом детей первого года жизни [97]. Причем, снижение риска развития сенсibilизации к аллергенам кошки сохраняется и у детей дошкольного возраста [71].

В то же время, Heissenhuber с соавт., 2003 г., было высказано предположение, что «скрытое» воздействие высокой концентрации мажорного аллергена кошки (более 1мкг/г при отсутствии животного в помещении) на детей раннего возраста повышает риск развития сенсibilизации к двухлетнему возрасту. Такое «скрытое» воздействие аллергена носит название «через вторые руки» и обусловлено высокой устойчивостью утероглобина Fel d 1 в окружающей среде [107].

Помимо непосредственной экспозиции аллергена, Lannero с соавт., 2008 г., указывали на то, что курение родителей в первые 3 месяца жизни ребенка повышает риск развития сенсibilизации к кошке [89].

Также немаловажную роль в повышении риска развития сенсibilизации имеет наследственный анамнез [24, 78, 193]. Hagendorens с соавт., 2005 г., было высказано предположение, что наличие специфических IgE-антител у отцов повышает риск ранней сенсibilизации у дочерей [136].

Таким образом, формированию сенсibilизации к аллергенам кошки способствует высокая экспозиция аллергенов, наследственная предрасположенность и, вероятно, неблагоприятные факторы внешней среды, такие как воздействие табачного дыма.

Влияние высокой экспозиции аллергенов кошки на формирование сенсibilизации

Минимальная длительность экспозиции и концентрация аллергена в окружающей среде, необходимые для выработки аллерген-специфических IgE-антител к аллергенам кошки обсуждаются в научной литературе на протяжении нескольких десятилетий. Спорным остается вопрос и о значении высокой экспозиции аллергена [26, 27, 46, 64, 72, 76, 120, 121, 137, 185].

Результаты исследований о значении наличия кошки в доме в развитии специфической сенсibilизации весьма противоречивы. Одни авторы отмечают отсутствие взаимосвязи длительной экспозиции аллергена кошки на развитие сенсibilизации кошачьими аллергенами [138]. Другие, напротив, указывали на повышение риска развития сенсibilизации при наличии кошки в доме [139]. Третьи высказывались о снижении риска развития сенсibilизации аллергенами кошки при наличии животного в доме [126].

По нашему мнению, возраст первого контакта с аллергенами кошки и длительность проживания в условиях высокой экспозиции её аллергенов, наряду с генетической предрасположенностью, являются значимыми факторами в формировании сенсibilизации или толерантности к аллергенам животного.

Исследования в США и Нидерландах показали положительный эффект наличия кошки в домах беременных женщин. Новорожденные, чьи матери имели контакт с кошками на протяжении всей беременности, имели более низкую общую концентрацию общего IgE в сравнении со сверстниками [29, 80, 144, 145]. Протективный эффект длительной высокой экспозиции аллергенов кошки отмечался не только с точки зрения развития сенсibilизации, но и при формировании atopической патологии в целом. Однако этот эффект нивелировался к четырёхлетнему возрасту [180].

Негативное влияние высокой экспозиции аллергенов кошки в раннем возрасте выявлено в большей степени при развитии аллергической патологии – экземы, atopического дерматита и рецидивирующего бронхообструктивного синдрома [85, 105, 164]. Medjo с соавт., 2013 г., было отмечено повышение риска развития сенсibilизации аллергенами животного к моменту достижения ребенком школьного возраста при наличии кошки в доме на первом году жизни ребенка [43]. Наследственный анамнез детей в данном исследовании не учитывался.

Более ранние результаты исследования (Brussee с соавт., 2005 г.) также демонстрировали повышение риска сенсibilизации аллергенами кошки у детей четырех лет при условии перманентного контакта с кошкой в младенчестве. При этом связь была более выражена у детей с неотягощенным наследственным анамнезом [28].

С другой стороны, в когортном исследовании 18-летних подростков в Детройте было выявлено снижение риска развития сенсibilизации аллергенами животного при наличии кошки в доме на первом году жизни ребенка. Причем данная корреляция была достоверна и в группе детей с отягощенным наследственным анамнезом [119].

Carlsen с соавт., 2012 г., указывал на то, что наличие высокой экспозиции аллергена кошки само по себе не влияет на развитие сенсibilизации к животному. Масштабное когортное исследование,

включавшее детей разных возрастных групп, не выявило взаимосвязи между наличием экспозиции аллергена кошки и развитием сенсibilизации у детей 6, 7 и 11 лет [72]. Взаимосвязи не было выявлено и среди детей раннего возраста (1 и 7 лет) с отягощенным наследственным анамнезом [115].

В когортном исследовании MAS-90 была выявлена закономерность снижения частоты сенсibilизации при длительной экспозиции аллергена кошки с увеличением возраста. Так, среди 5-7-летних детей специфические IgE-антитела более часто выявляли при наличии кошки в доме, а среди 10-летних детей такой связи выявлено не было [120]. Сходные данные были получены в работе M. Perzanowski с соавт., 2008 г., – среди двухлетних детей IgE-антитела к аллергенам кошки при наличии животного в доме определялись в 6,5 раза чаще в сравнении с детьми, не контактировавшими с кошками. В возрасте же 5 лет отличие частоты выявления специфических IgE-антител было существенно ниже (20,3% среди имевших кошек детей и 12,4% среди не имевших кошек) [51]. Almqvist с соавт., 1999 г., было высказано предположение о повышении частоты сенсibilизации аллергенами кошки с увеличением возраста пациентов в связи с их социализацией, и, как следствие, появлением контакта с аллергенами в общественных помещениях – школах, детских садах, спортивных залах [159]. Возможно, с этим связана и потеря «защитного эффекта» пренатальной экспозиции аллергена кошки к четырем годам жизни детей [180].

В работе A. Simpson, 2010 г. были сделаны предположения о том, что наличие кошки в доме значимо в плане развития сенсibilизации в ранней возрастной группе среди детей высокого риска [168]. С другой стороны, основываясь на результатах исследования MAS-90 об отсутствии различий в распространенности сенсibilизации к аллергенам кошки среди десятилетних детей, имеющих и не имеющих домашних питомцев, мы можем говорить о том, что дети с генетической предрасположенностью к

атопии формируют сенсibilизацию к аллергенам кошки и при отсутствии животного у них дома [120].

Изучение рисков развития аллергических заболеваний у взрослого населения показало, что важным является не только воздействие окружающей среды в настоящее время, но и условия, в которых они жили в детском возрасте. Масштабное исследование 13 тысяч человек во всем мире позволило установить, что аллергическая патология у взрослых пациентов развивается реже, если в детстве они жили в больших семьях, по несколько человек в одной комнате и содержали собаку. Наличие кошки в доме достоверно не влияло на развитие атопии [175].

Mandhance с соавт., 2009 г., было высказано мнение о том, что снижение риска развития аллергических заболеваний реализуется только при одновременном содержании в доме кошки и собаки [54]. Также в исследовании Rennie с соавт., 2015 г., среди взрослых пациентов, проживающих на ферме в условиях высокой экспозиции аллергенов различных животных, было выявлено снижение риска развития сенсibilизации к аллергенам кошки у женщин. Данная зависимость была более выраженной среди женщин, содержавших в домах кошек [100].

При этом значительное повышение риска формирования сенсibilизации к аллергенам кошки при приобретении животного в зрелом возрасте было отмечено в исследовании Oliveri (с соавт., 2012 г.) [154].

Таким образом, высокая экспозиция аллергенов кошки в раннем возрасте снижает риск развития сенсibilизации аллергенами животного у детей и взрослых с неотягощенным аллергическим и наследственным анамнезом. При наличии аллергической патологии и генетической предрасположенности отмечается повышение риска развития сенсibilизации аллергенами кошки при проживании в условиях высокой экспозиции данных аллергенов.

Влияние высокой экспозиции аллергенов кошки на развитие аллергических заболеваний

Roduit с соавт., 2011 г., была высказана теория о снижении риска развития атопического дерматита при пренатальном контакте с аллергенами кошки [143].

Опубликованные работы, посвященные ранней экспозиции аллергена кошки, отражают, в основном, протективный эффект такого воздействия. Продолжающийся контакт с животным на первом году жизни снижает риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы среди детей без генетической предрасположенности к развитию атопии [70]. В работе Lynch с соавт., 2014 г., было выявлено снижение частоты развития бронхообструктивного синдрома у детей, имевших контакт с кошками на первом году жизни [84]. А Wegienka с соавт., 2011 г., в своем исследовании показали снижение риска развития аллергических заболеваний в целом у детей в 6 и 18 лет при проживании с кошкой на первом году жизни [119].

Рядом авторов было сделано предположение о том, что низкая заболеваемость бронхиальной астмой в семьях, где есть кошка, обусловлена не протективным действием самих животных, а интуитивными элиминационными мероприятиями в семьях с аллергическими заболеваниями хотя бы у одного из родителей [41, 155]. Иными словами, в семье, где хотя бы один из членов, страдает аллергическим заболеванием, кошки живут гораздо реже.

В работе Апуо с соавт., 2002 г., была выявлена более низкая распространенность поллиноза и аллергического ринита в группе учащихся начальных классов, имевших домашних животных [79]. Но связи с развитием бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы с наличием питомцев в данном исследовании отмечено не было.

В то же время ряд авторов утверждали, что при наличии у ребенка мутаций гена Филаггрина экспозиция аллергена кошки повышает риск развития экземы [81, 105]. А наличие кошки в доме не способствует становлению ремиссии атопического дерматита [101].

Таким образом, высокая экспозиция аллергенов кошки снижает риск развития некоторых аллергических заболеваний, в большей степени у детей с неотягощенным наследственным анамнезом по атопии. Сочетание высокой экспозиции аллергенов кошки и наличие мутаций в гене Филаггрина повышает риск развития аллергических заболеваний кожи.

Механизм формирования толерантности к аллергенам кошки

По данным ряда авторов снижение риска развития аллергической патологии у лиц с неотягощенным наследственным анамнезом при длительной высокой экспозиции аллергенов кошки связано с активацией механизмов формирования толерантности [119, 126, 137, 161]. Повышение концентрации IgG-антител, и в том числе IgG4, в условиях высокой экспозиции основного аллергена кошек Fel d 1, были описаны в работах Platts-Mills с соавт., 2001 г., При концентрации аллергена в пыли от 1,6мкг/г до 23мкг/г частота выявления IgE-антитела к Fel d 1 составила 19%, а при более высокой концентрации снижалась до 10%. При этом снижение уровня IgE-антител сопровождалось повышением титра IL-4 и IgG4 в сыворотке крови пациентов [161].

Повышение IgG4 антител к аллергенам кошки было выявлено и у взрослых пациентов, имевших продолжительный контакт с кошкой в детском возрасте [53]. Продолжение воздействия аллергена поддерживает толерантность в форме видоизмененного Th-2 иммунного ответа. Reefer с соавт., 2004 г., утверждали, что в основе развития толерантности к аллергенам кошек лежит воздействие эндотоксина или самого белка Fel d 1, который способен связываться с CD4+ Т-лимфоцитами, приводя к снижению выработки IL-10 [22]. При этом снижение экспозиции аллергена приводит к

снижению концентрации специфических IgG антител, что было отмечено в работе Erwin с соавт., 2014 г. А вот снижения титра IgE-антител у сенсibilизированных лиц не отмечается. При реализации данного механизма снижения уровня экспозиции аллергенов кошки может теряться протективный эффект, а новый контакт с высокими дозами аллергена повышает вероятность развития аллергической реакции [55].

Таким образом, в настоящее время принято считать, что воздействие белка мажорного аллергена кошки Fel d 1 в высокой концентрации может приводить формированию толерантности в виде измененного Th-2 иммунного ответа с усилением продукции аллерген-специфических иммуноглобулинов IgG4.

Клинические проявления, возникающие при контакте с аллергенами кошки

Наличие или отсутствие кошки в помещении является недостаточным основанием для оценки экспозиции аллергена Fel d 1, так как высокая концентрация данного утероглобина отмечается и при отсутствии животного [48]. При этом низкая концентрация мажорного аллергена кошки не исключает развитие симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита у сенсibilизированных пациентов. В представленных литературных данных нам не удалось найти точных указаний на концентрацию аллергена в домашней пыли, приводящей к формированию сенсibilизации или развитию симптомов аллергического ринита и астмы. Пороговым значением, приводящим к развитию сенсibilизации, принято считать концентрацию Fel d 1 в собранных образцах пыли от 1мкг/г [64]. Развитие симптомов бронхиальной астмы связывают с концентрацией Fel d 1 в пыли от 8мкг/г и выше [117].

Клиническая картина бронхиальной астмы у пациентов с сенсibilизацией аллергенами клещей домашней пыли и тараканов отличается от таковой у пациентов с сенсibilизацией аллергенами

животных за счет разного размера молекул и их устойчивости [167]. Также, как и аллергены клещей домашней пыли, аллергены кошки высоко распространены в домашней пыли. Fel d 1 определяются в воздухе всех помещений, где есть кошки и в 25% домов без животных. Причем около четверти аллергенов адсорбированы на мелких пылевых частицах (до 5 микрометров). Поэтому аллергены кошки легко переносятся по воздуху и попадают в бронхи мелкого калибра, вызывая немедленный ответ. Клинически это проявляется более частыми эпизодами резкого обострения бронхиальной астмы у пациентов, сенсibilизированных Fel d 1 [26].

Кроме развития бронхообструктивного и риноконъюнктивального синдромов, характерных для контакта с ингаляционными аллергенами, в литературе также описано и развитие контактных уртикарий при контакте с кошками [25, 10]. Известны и случаи анафилаксии после укуса животного [123].

Таким образом, клинические проявления аллергической патологии, возникающие при контакте с аллергенами кошки, могут быть весьма разнообразны.

Перекрестная реактивность аллергенов кошки

Сенсibilизация аллергенами кошки может приводить и к развитию аллергических реакций при контакте с аллергенами, имеющими сходную молекулярную структуру. При этом контакт может быть не только ингаляционным, но и пищевым. Наибольшее клинико-социальное значение имеет не наличие перекрестных реакций с последующим развитием риноконъюнктивального и бронхообструктивного синдромов, а именно развитие анафилактических реакций после употребления мяса млекопитающих. Мясо, как один из основных источников белка, чрезвычайно популярно в рационе людей всего мира, а в особенности, северных широт. Тем не менее, аллергические реакции на мясо млекопитающих встречаются довольно редко, проявляются чаще в форме

анафилактических реакций, и потому требуют тщательной диагностики и наблюдения. Наиболее известный феномен развития перекрестных реакций с аллергенами кошки в научной литературе известен как “cat-pork” синдром. Он был впервые описан Drouet M. с соавт., 1994 г., который обратили внимание на развитие реакций по типу крапивницы, ангионевротических отеков и анафилаксии после употребления свинины пациентами, имевшими сенсибилизацию шерстью кошек [75]. В последующих работах было выявлено, что развитие перекрестных реакций в данной ситуации обусловлено реакцией между специфическими антителами к сывороточному альбумину кошек Fel d 2 и молекулами альбумина, содержащихся в свинине [33, 158, 166].

В дополнение к этому феномену в 2009г Tomas Platts-Mills и его американские коллеги описали наличие IgE-антител к белку альфа-1,3-галактоза (альфа-gal) у пациентов с анафилактическими реакциями и крапивницей, возникающими через 3-6 часов после употребления красного мяса млекопитающих (свинина, говядина, мясо ягнёнка). Альфа-gal представляет собой олигосахарид, имеющий в своей структуре карбогидратный эпитоп, способный связываться со специфическими IgE-антителами человека и вызывать в последующем перекрестные реакции с карбогидратным эпитопом альбуминов красного мяса. Специфические антитела чаще всего начинают синтезироваться после укуса иксодового клеща, однако механизм действия этого триггерного фактора до конца не выяснен [66, 116, 171, 179]. С другой стороны, альфа-gal по своей структуре сходен с актином, поэтому антитела к нему появляются и при наличии глистно-протозойной инвазии, характерной для стран Африки и Азии [22]. Дальнейшее изучение проблемы анафилаксии, связанной с мясом животных и наличием антител к компоненту альфа-gal привело, с одной стороны, к подтверждению выявленных данных, а с другой - к выявлению связи с сенсибилизацией аллергенами кошки [60, 104]. В работе Kennedy с соавт., 2013 г., было отмечено, что при высокой распространенности IgE антител к шерсти кошки у пациентов с реакциями на красное мясо, антитела к мажорному аллергену кошек Fel d 1 встречались не чаще, чем в популяции в

целом. Gonzalez-Quintela с соавт., 2014 г., была выявлена связь между наличием высокой экспозиции аллергенов домашних животных, в особенности кошки, и развитием анафилактических реакций после употребления красного мяса млекопитающих. При этом корреляции между наличием антител к альфа-gal и положительных прик-тестов с перхотью кошек и собак не было выявлено. Таким образом, было установлено, что перекрестная связь возникает между углеводным эпитопом альфа-gal и сходным эпитопом сывороточного иммуноглобулина класса А кошек Fel d 5 [179].

Учитывая высокую распространенность глистно-протозойных инвазий на территории России, нельзя исключить возможность ложноположительных результатов при проведении диагностики (как методом кожного тестирования, так и методом ImmunoCap[®]) с аллергеном перхоти или шерсти кошки у пациентов с IgE-антителами к альфа-gal, а также при наличии глистно-протозойной инвазии [11].

Таким образом, перекрестная реактивность аллергенов кошки приводит к развитию тяжелых аллергических реакций при употреблении мяса различных млекопитающих.

Резюмируя вышеизложенное, нужно отметить, что аллергены кошки являются одними из самых распространенных аллергенов в домашней пыли и пыли общественных помещений. Сенсibilизация аллергенами кошки значительно различается в разных регионах и напрямую зависит от национальных и религиозных особенностей. Роль сенсibilизации аллергенами кошки и высокая экспозиция данных аллергенов в формировании и течении аллергической патологии остается противоречивой. Отсутствуют данные об особенностях течения аллергических заболеваний при сенсibilизации различными молекулярными компонентами аллергенов кошки, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАБОТЕ

2.1 – Общая характеристика исследуемых групп пациентов

В нашу работу были включены 228 детей в возрасте от 3 до 16 лет, проживающие в Свердловской области, обследованных и получавших лечение в консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ СО Областной детской клинической больницы № 1, г. Екатеринбург (в настоящее время ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница) в период с 2014 по 2017гг. Исследование проводилось в соответствии с ФЗ РФ от 21 ноября 2011 г. № 323ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности. Родители детей, составивших исследуемые группы, были информированы об объемах и характере проводимой работы, о чем были подписаны информированные согласия. Исследование одобрено этическими комитетами ГБУЗ СО ОДКБ № 1 и Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Все пациенты предварительно оценивались по критериям включения и исключения. Критериями включения в исследуемые группы были следующие факторы:

1. Возраст от 3 до 16 лет.
2. Наличие круглогодичного аллергического ринита.

Критерии исключения:

1. Возраст менее 3 и более 16 лет.
2. Отсутствие аллергической патологии респираторного тракта.
3. Желание представителей пациента (родителей или опекунов).

Для определения спектра сенсибилизации молекулярными компонентами аллергенов кошки критерием включения в исследование являлось наличие в сыворотке крови IgE-антител к аллергенам кошки в диагностически значимых концентрациях.

На основании анамнестических данных об экспозиции аллергена кошки было выделено 2 группы пациентов: группа 1 - 110 детей, проживающих в условиях наличия кошки в доме, и группа 2 - 118 детей, не имеющих длительного контакта с данными животными.

2.2 – Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Для решения поставленных задач нами были проведены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, рекомендованные клиническими рекомендациями Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ).

2.2.1 – Клинические методы, используемые в работе

Сбор анамнеза. Сбор аллергологического анамнеза осуществлялся с помощью специализированного опросника, разработанного нами в процессе исследования. Анкета включала в себя 17 вопросов о паспортных данных, условиях проживания, наличии домашних животных, контактах с кошками, семейной истории, симптомах аллергического заболевания на момент проведения исследования и вызывающих их триггерных факторах.

Физикальное обследование. Оценка объективного статуса пациентов проводилась на основании клинических рекомендаций РААКИ (2014). Особое внимание было уделено осмотру с целью определения морфологии и площади поражения кожи, выявлению патогномичных признаков atopического дерматита (пальмарную исчерченность, складку Денни-Моргана и др.) и оценке дермографизма.

Метод кожного аллергологического тестирования. Прик-тесты проводились в периоде ремиссии аллергического заболевания (Хаитов, 2002). В качестве аллергенов были использованы серийные водно-солевые экстракты аллергенов (домашняя пыль, клещ домашней пыли *Dermatophagoides farinae*, перхоть лошади, шерсть кошки, шерсть собаки,

миксты пыльцы деревьев, луговых и сорных трав) производства АО «Биомед» им. И.И.Мечникова, Россия. Аллергены наносили на предварительно очищенную и обезжиренную неповрежденную кожу сгибательной поверхности предплечий с последующим уколом ланцетом через капли аллергенов на глубину 1-1,5 мм. Оценка результатов проводилась через 20 минут. Слабоположительной считалась проба при появлении папулы от 3 мм (+), положительной (++) – при наличии папулы 5-10 мм, окруженной зоной гиперемии 5-10 мм. Резко положительный результат (++++) отмечался при наличии папулы 10-15 мм в диаметре и очага гиперемии более 10 мм. Очень резко положительный (++++) результат – папула более 15 мм, наличие псевдоподий, гиперемия диаметром более 20 мм.

Оценка тяжести течения аллергических заболеваний. У всех пациентов были верифицированы диагнозы: аллергический ринит и/или бронхиальная астма. У части детей отмечались проявления атопического дерматита. Диагнозы были установлены в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по бронхиальной астме и по аллергологии (РААКИ, 2013 и 2014 гг).

Оценка тяжести клинических проявлений аллергического ринита производилась на основе рекомендаций Европейской ассоциации аллергологов по аллергическому риниту и его влиянию на бронхиальную астму (ARIA - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) с использованием анкеты SFAR (Score for Allergic Rhinitis, Шкала оценки аллергического ринита) [57].

Лёгкая степень тяжести АР была определена у пациентов с уровнем баллов по шкале SFAR 1 - 9 баллов, с незначительными клиническими проявлениями ринита без нарушения дневной активности и сна.

Аллергический ринит средней степени тяжести был верифицирован при значительном влиянии симптомов заболевания (ринорея, затруднение дыхания) на качество жизни пациентов и уровне баллов SFAR от 10 до 20.

Круглогодичный аллергический ринит тяжелой степени был выявлен у одного ребенка (25 баллов по шкале SFAR).

Согласно федеральным клиническим рекомендациям (2013г.) тяжесть течения бронхиальной астмы определялась на основе частоты проявления симптомов, их влияния на активность ребенка, частоты ночных симптомов астмы и результатов спирометрии. Для оценки контроля над течением БА были использованы опросники АСТ (Asthma Control Test, тест контроля бронхиальной астмы у детей старше 12 лет) и С-АСТ (Childhood Asthma Control Test, тест контроля бронхиальной астмы у детей младше 12 лет), предложенные в клинических рекомендациях GINA («Global Initiative for Asthma», Глобальная инициатива по астме) и Федеральных клинических рекомендациях РФ (2013г.).

Для оценки тяжести течения атопического дерматита была использована шкала SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, Оценка атопического дерматита) [1]. Проводилось определение клинической формы АД, площади поражения кожи, интенсивности зуда и степени нарушения сна. Выраженность каждого признака оценивалась в баллах от 0 до 3. Были выделены три степени тяжести: легкая (индекс SCORAD менее 20 баллов); среднетяжелая (индекс SCORAD от 20 до 40 баллов); тяжелая (индекс SCORAD более 40 баллов).

2.2.2 – Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови. Венозная кровь для исследования была получена в процедурном кабинете с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Сыворотку отделяли центрифугированием и хранили до использования при температуре -20°C не более 6 месяцев. Клинический

анализ крови определялся по унифицированной методике: подсчет лейкоцитов производился на аппарате SysmexXT-2000i (Sysmex Europe GmbH, Япония) в соответствии с Инструкцией по применению методом флуоресцентной проточной цитометрии, с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы.

Микробиологическое исследование мазка из полости носа. Назальный секрет для микробиологического исследования получали с помощью ватных тампонов со слизистой передних отделов носовой полости. Тампон помещался в стерильную пробирку, и направлялся в лабораторию в течение 2х часов по методу Батура А.П., 2006г [7].

Полученный материал засевали на кровяной агар с последующей инкубацией при 37°C в течение 48 часов с целью выявления стафилококков. *Staphylococcus aureus* образует на этой среде округлые колонии желтого цвета, большого диаметра (от 2), выпуклые, с гладкой поверхностью и ровными краями. Морфологические свойства микроорганизмов изучали в мазках, после окраски по Граму. Определение видовой принадлежности проводили с помощью тестов на плазмокоагуляцию, хлопьеобразование, ферментацию маннита в анаэробных условиях.

Цитологический анализ назального секрета. Назальный секрет с целью проведения цитологического исследования пациенты самостоятельно выдували на чистое обезжиренное предметное стекло поочередно из обеих половин носа. Мазок высушивали при комнатной температуре по методу Протасова П.Г., 2006г [17].

Высушенные мазки назального секрета были фиксированы в метаноле с последующим окрашиванием по Романовскому. Микроскопическое исследование проводилось с помощью микроскопа «Биомед-3» (ООО «Прогресс», Россия) при увеличении x600 – x1000. Подсчет относительного (%) количества клеток проводился на 200 клеточных элементов.

2.2.3 – Иммунологические лабораторные методы исследования

Определение уровня общего иммуноглобулина IgE в сыворотке крови пациентов. Определение общего иммуноглобулина IgE в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесценции с использованием соответствующего реактива ImmunoCap[®] на приборе Phadia-250 (ThermoFisher Scientific, Sweden) в соответствии с инструкцией по применению.

Определение уровня эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови пациентов. Определение уровня эозинофильного катионного белка (ECP) в сыворотке крови пациентов проводилось с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод) на приборе Phadia-250 (ThermoFisher Scientific, Sweden) в соответствии с инструкцией по применению.

Определение IgE – антител к основному спектру ингаляционных аллергенов. Определение IgE-антител к ингаляционным аллергенам в сыворотке крови пациентов проводилось методом иммунофлюоресценции с аллергенными экстрактами, иммобилизованными на твердой трехмерной основе. Исследование проводилось на приборе Phadia-250 (ThermoFisher Scientific, Sweden) в соответствии с инструкцией по применению. В качестве реагентов были использованы аллергенные экстракты эпителия кошки, эпителия собаки, пироглифидных клещей *D. farinae* и *D. pteronyssinus*, микроскопических грибов родов *Alternaria* и *Malassizia*.

Выявление IgE-антител к молекулярным аллергенным компонентам кошки. Определение уровня IgE-антител к молекулярным компонентам аллергенов кошки в сыворотке крови пациентов проводилось методом иммунофлюоресценции на приборе Phadia-250 (ThermoFisher Scientific, Sweden) в соответствии с инструкцией по применению с использованием реактивов для определения алергокомпонентов e94 (rFel d 1), e220 (Fel d 2), e228 (Fel d 4) (ImmunoCap, ThermoFisher Scientific, Sweden). А также методом

иммунохемилюминисценции на твердофазном аллергочипе ISAC[®] (Thermo Fisher Scientific, Sweden).

2.2.4 – Спирометрия

Изучение вентиляционной функции легких проводили с помощью спирометра «Валента[®]» (Россия). Исследование проводилось в первой половине дня, не ранее, чем через 4 часа после приема пищи. Основными оцениваемыми параметрами являлись форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Также проводилась бронходилатационная проба с целью определения обратимости бронхиальной обструкции. В качестве бронходилататора использовался препарат сальбутамол в дозе 100 мкг (детям от 6 до 8 лет) или 200 мкг (у детей старше 8 лет), ингаляция проводилась с помощью индивидуального дозирующего ингалятора и клапанного спейсера. Повторное исследование функции внешнего дыхания проводилось через 20 минут после ингаляции сальбутамола.

2.3 – Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ IBM[®] SPSS Statistics[®] 20. Использовались следующие параметры: средняя величина (M), медиана (Me), среднее квадратичное отклонение (σ), средняя ошибка средней величины (m). Учитывались результаты с достоверным уровнем различия $p < 0,05$ и менее. Применялись также методы непараметрической статистики с расчетом показателя отношения шансов (OR), разности рисков (RD) и доверительных интервалов (ДИ 95%). Результаты, полученные при исследовании молекулярных компонентов аллергенов кошки, были проанализированы методом однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным сравнением с использованием критериев Тьюки и Тамхейна T2. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 – КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ С РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИЕЙ НА ШЕРСТЬ КОШЕК

Особенности течения атопического процесса при наличии сенсibilизации к аллергенам кошки активно обсуждаются специалистами. Большинство исследователей выявляют более тяжелое течение респираторной аллергопатологии [44, 45, 61, 67, 160], но существуют данные и о преобладании легкого контролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сенсibilизации аллергенами животных [35, 81]. Ряд исследователей в своих работах не выявляли взаимосвязи гиперчувствительности к аллергенам кошки и тяжести течения аллергического ринита [152, 173].

3.1 – Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых детей

Под нашим наблюдением находилось 228 детей в возрасте 3-16 лет из городов Свердловской области. Треть исследуемых детей (30,7%) проживали в Горнозаводском округе, 26,8% - в Восточном административном округе, 10,5% - в Северном и 8,8% - в Южном административных округах. Чуть менее четверти (23,2%) пациентов проживали в г.Екатеринбурге.

Средний возраст составил $8,2 \pm 1,9$ лет, при этом в дошкольном возрасте (3-6 лет) были 94 ребенка (41,23%), школьного возраста достигли 134 (58,77%) пациента. Преобладали мальчики – 66,67% (152/228), девочки – 33,33% (76/228).

В соответствии с поставленной целью все дети были разделены на 2 исследуемые группы по факту наличия или отсутствия постоянного контакта с кошками. В первой группе наблюдалось 110 детей, имевших перманентный контакт с кошками. Средний возраст составил $8,0 \pm 1,9$ лет, преобладали мальчики (62,73%). Во второй группе под наблюдением находилось 118 детей, не имевших очевидного контакта с животными. Средний возраст

пациентов данной группы составил $8,4 \pm 2,0$ лет, в половом составе также преобладали лица мужского пола: мальчики - 83 (70,34%), девочки – 35 (29,67%).

У всех детей (100%) отмечались проявления круглогодичного аллергического ринита (АР). При этом 23,2% (n=53) пациентов не имели других симптомов аллергических заболеваний. У части пациентов (11%, n=25) проявления АР сочетались с конъюнктивальными симптомами, то есть имело место течение аллергического риноконъюнктивита (АРК). В 42,1% (n=96) случаях было выявлено сочетанное поражение верхних и нижних отделов дыхательных путей, протекавшее в форме бронхиальной астмы (БА) в сочетании с АР или АРК. У 16,6% (n=38) детей АР или АРК сочетался с проявлениями атопического дерматита (АД), при этом сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей с проявлениями дерматита были выявлены у 7,0% детей (n=16).

Верификация диагноза и оценка тяжести течения аллергического заболевания была проведена на основании клинических рекомендаций Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ): Аллергический ринит (2018г), Федеральные клинические рекомендации по лечению атопической бронхиальной астмы (2015г), Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита (2013г). А также с учетом критериев GINA («Global Initiative for Asthma», Глобальная инициатива по астме) от 2018г. и ARIA («Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma», Аллергический ринит и его влияние на астму) от 2016 г.

В результате сочетания указанных выше нозологических форм у находившихся под наблюдением пациентов было выделено несколько клинических вариантов течения аллергической патологии (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические варианты течения аллергической патологии

Нозологическая структура аллергопатологии	Всего, n=228	
	n	%
АР (J 30.1)	228	100
Изолированное течение АР	53	23,2
АР + БА (J 45.0)	73	32,0
АР + АК (H10.1)	25	11,0
АР + АД (L 20.8)	24	10,5
АРК + БА	23	10,1
АРК + АД	14	6,1
АР + БА + АД	11	4,8
АРК + БА + АД	5	2,2

Примечание: АР – аллергический ринит, АРК – аллергический риноконъюнктивит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит.

У всех детей отмечался персистирующий характер течения аллергического ринита с продолжительностью клинических проявлений более 4 дней в неделю и более 4 недель в году. При этом у большинства пациентов (65,4%, n = 149) симптомы заболевания были выражены слабо, не нарушали дневную активность и сон (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение детей в исследуемой группе в зависимости от тяжести течения аллергического ринита (АР)

Степень тяжести и характер течения АР	Всего, n=228	
	n	%
легкое персистирующее	149	65,4*
среднетяжелое персистирующее	78	34,2
тяжелое персистирующее	1	0,4

Примечание: * - p<0,01 в сравнении со среднетяжелым персистирующим течением АР

У пациентов с проявлениями конъюнктивального синдрома в сочетании с аллергическим ринитом не было отмечено среднетяжелых и тяжелых форм (по результатам анкеты SFAR – Score for Allergic Rhinitis, Шкала оценки аллергического ринита). Все дети с аллергическим риноконъюнктивитом (29,4%, n = 67) отмечали обострение заболевания только при контакте с животными (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение детей в исследуемой группе в зависимости от результатов анкетирования по шкале SFAR

Уровень баллов по шкале SFAR	Всего, n=228	
Средний уровень, M±m, баллов	10,10±4,67	
	n	%
Количество детей с суммарным баллом SFAR ≤ 9 баллов	149	65,4*
Количество детей с суммарным баллом SFAR от 10 до 20 баллов	78	34,2
Количество детей с суммарным баллом SFAR > 20 баллов	1	0,4

Примечание: * - p<0,01 в сравнении со среднетяжелым персистирующим течением АР

При оценке фенотипа бронхиальной астмы у всех детей (100%, n = 112) был выявлен атопический вариант болезни. Интермиттирующая бронхиальная астма (проявление симптомов реже 1 раза в неделю, короткие обострения, ночные симптомы не чаще двух раз в месяц) была выявлена у 14,3% (n = 16) пациентов. У большинства детей (64,3%, n = 72) отмечалось легкое персистирующее течение астмы, у 19,6% (n = 22) было выявлено среднетяжелое течение заболевания. Тяжелая бронхиальная астма была выявлена у двух обследованных пациентов (таблица 5).

При оценке тяжести течения аллергического ринита и бронхиальной астмы было выявлено, что у пациентов со среднетяжелым персистирующим

течением ринита достоверно чаще отмечалось среднетяжелое течение астмы ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Распределение исследуемых детей в зависимости от варианта течения бронхиальной астмы (БА)

Течение бронхиальной астмы	Всего, n=112	
	n	%
Легкое течение БА	88	78,6*
- Легкое интермиттирующее	16	14,3**
- Легкое персистирующее	72	64,3*
Среднетяжелое персистирующее	22	19,6
Тяжелое персистирующее	2	1,8

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении со среднетяжелым течением бронхиальной астмы, ** - $p < 0,01$ в сравнении с легким персистирующим течением бронхиальной астмы.

Средний суммарный уровень по шкале SFAR у пациентов с бронхиальной астмой составил $10,21 \pm 2,16$, что не отличалось от суммарного балла всех обследованных пациентов.

Оценка уровня контроля над симптомами бронхиальной астмы проводилась с помощью стандартизированных опросников АСТ (Asthma Control Test, тест для оценки контроля над бронхиальной астмой у детей старше 12 лет) и С-АСТ (Childhood Asthma Control Test, тест для оценки контроля над бронхиальной астмой у детей младше 12 лет).

Не было выявлено различий между уровнем баллов по шкале SFAR у пациентов с контролируемым (АСТ ≥ 25 баллов) и частично контролируемым течением астмы ($p > 0,05$). При этом у пациентов с бронхиальной астмой обострение ринита и/или риноконъюнктивального синдрома при контакте с кошками отмечалось чаще, чем кашель и удушье ($p < 0,01$). Сочетание симптомов астмы и ринита при воздействии аллергена было выявлено у двух детей.

Средний суммарный балл АСТ (Asthma Control Test) составил $23,51 \pm 1,71$, у большинства детей (60,7%, $n = 68$) на момент включения в исследование был отмечен полный контроль над симптомами БА. Отсутствие контроля было выявлено у 7,1% пациентов (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение исследуемых детей в зависимости от уровня контроля над симптомами бронхиальной астмы (БА) по результатам АСТ-теста (Asthma Control Test)

Показатели АСТ-теста (Asthma Control Test)	Всего, $n=112$	
	n	%
Суммарный балл АСТ, $M \pm m$, баллов	23,51±1,71	
Количество детей с суммарным баллом АСТ ≥ 25 баллов	68	60,7*
Количество детей с суммарным баллом АСТ от 24 до 20 баллов	36	32,1*
Количество детей с суммарным баллом АСТ < 20 баллов	8	7,1

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с неконтролируемым течением бронхиальной астмы

Сочетанное течение респираторной патологии и атопического дерматита было выявлено у 23,7% детей (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение исследуемых детей в зависимости от тяжести течения атопического дерматита (АД)

Течение атопического дерматита	Всего, $n=54$	
	n	%
Легкое (Сумма баллов по шкале SCORAD < 20 баллов)	40	74,1*
Среднетяжелое (Сумма баллов по шкале SCORAD от 20 до 40 баллов)	13	24,1
Тяжелое (Сумма баллов по шкале SCORAD > 10 баллов)	1	1,8

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении со среднетяжелым течением атопического дерматита

Оценка тяжести дерматита проводилась с использованием шкалы SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), средний балл составил $21,02 \pm 3,73$. Большинство детей (74,1%, $n = 40$) имели легкие проявления кожного процесса. У пациентов с проявлениями респираторной аллергической патологии и атопического дерматита не было выявлено различий в тяжести течения ринита и астмы в сравнении с пациентами, не имевшими поражения кожи ($p > 0,05$).

При оценке особенностей течения аллергической патологии у пациентов разных возрастных групп было выявлено, что атопический дерматит достоверно чаще отмечался у детей дошкольного возраста. Также была выявлена тенденция к большей распространенности бронхиальной астмы у детей младшего школьного возраста (таблица 8). Полученные нами данные об особенностях распределения исследуемых детей по наличию атопического дерматита и бронхиальной астмы в разных возрастных группах согласуется с литературными данными о закономерностях течения аллергической патологии в разном возрасте [1].

Таблица 8 – Распределение исследуемых детей по наличию бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АД) в разных возрастных группах

Возраст	N	% от общего числа исследуемых детей ($n=228$)	БА		АД	
			n	%	n	%
3-6 лет	94	41,2	32	34	29	30,9
7-10 лет	68	29,8	42	61,8*	11	16,2**
11-16 лет	66	28,9	38	57,6*	14	21,2

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой 3-6 лет,

** - $p < 0,05$ в сравнении с группой 3-6 лет

Обращало на себя внимание, что несмотря на более высокую распространенность атопического дерматита у детей дошкольного возраста

(3-6 лет), в данной возрастной группе отмечалось более легкое течение кожного процесса.

Значимых различий в тяжести течения аллергического ринита у детей разного возраста выявлено не было. Бронхиальная астма несколько чаще отмечалась у детей младшего школьного возраста, при этом средние показатели АСТ-теста существенно не различались (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение исследуемых пациентов в зависимости от тяжести течения аллергической патологии у детей разного возраста

Возраст	Уровень баллов по шкале SFAR, М±m, баллов	Показатели АСТ-теста, М±m, баллов	Количество детей с суммарным баллом АСТ ≥ 25 баллов		Уровень баллов по шкале SCORAD, М±m, баллов
			n	% от числа детей с бронхиальной астмой	
3-6 лет	9,03±2,07	23,69±1,66	18	56,3	18,97±3,37*
7-10 лет	10,10±2,16	23,81±1,66	26	61,9	26,82±4,50
11-16 лет	11,67±2,22	23,03±1,81	24	63,2	20,71±3,56

Примечание: SFAR – Score for Allergic Rhinitis (Шкала оценки аллергического ринита), АСТ - Asthma Control Test (Тест контроля бронхиальной астмы), SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis (Оценка атопического дерматита).

* - $p < 0,01$ в сравнении с группой 7-10 лет

В группе пациентов дошкольного возраста полный контроль над течением бронхиальной астмы (суммарный балл АСТ ≥ 25) был выявлен в 1,4 раза реже, чем у пациентов школьного возраста, что может быть связано с частыми респираторными вирусными инфекциями и нарушением техники ингаляции препаратов базисной терапии [82, 5, 9].

При контакте с кошками обострение атопического процесса отмечали 43,4% пациентов. Большинство детей (53,5%, n=53) предъявляли жалобы на проявления риноконъюнктивального синдрома в форме затруднения

носового дыхания, чиханья, зуда в полости носа и век, слезотечения. Часть детей (14,1%, n=14) отмечали возникновение кашля и/или одышки при контакте с животными, при этом лишь у двоих возникало одновременное обострение аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы. У четверых детей при контакте с шерстью или слюной кошек возникали контактные уртикарии (таблица 10).

Таблица 10 – Клинические варианты обострения аллергического заболевания при контакте с кошками

Клинические варианты обострения аллергического заболевания при контакте с кошками	Всего, n=99	
	n	%
Риноконъюнктивальный синдром	53	53,5
Ринорея	28	28,3
Бронхообструктивный синдром	12	12,1
Риноконъюнктивальный + бронхообструктивный синдромы	2	2,0
Риноконъюнктивальный синдром + контактные уртикарии	2	2,0
Контактные уртикарии	2	2,0

Полученные нами данные о частоте и характере аллергических проявлений у сенсibilизированных лиц при контакте с кошками согласуются с литературными данными [131, 10].

Анализ наследственного анамнеза.

Из 228 анализируемых семей, в 106 (46,5%) имел местоотягощенный наследственный анамнез. Аллергические заболевания (аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит, экзема, хроническая крапивница) достоверно чаще были выявлены у матерей и родственников по материнской линии (таблица 11).

Таблица 11 – Отягощенный наследственный анамнез

Аллергические заболевания у родственников	Всего, n=106	
	n	%
У матери	47	44,3*
У родственников по линии матери	27	25,5*
У отца	22	20,8
У родственников по линии отца	7	6,6
У отца и матери, сибсов	3	2,8

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с отягощенным наследственным анамнезом по отцовской линии

При оценке нозологической структуры аллергической патологии было выявлено, что изолированное течение аллергического ринита достоверно чаще определялось у детей с неотягощенным наследственным анамнезом (таблица 12).

Таблица 12 – Особенности нозологической структуры аллергических заболеваний у детей с отягощенным наследственным анамнезом

Нозологическая структура аллергопатологии	Анамнез не отягощен, n=122		Анамнез отягощен, n=106		Достоверность различий, p
	n	%	n	%	
АР	51	41,8	27	25,5	$p < 0,05$
АР + БА	42	34,4	54	50,9	$p < 0,05$
АР + АД	19	15,6	19	17,9	$p > 0,05$
АР + БА + АД	10	8,2	6	5,7	$p > 0,05$
SFAR, M \pm m	10,11 \pm 2,22		10,08 \pm 2,10		$p > 0,05$
ACT, M \pm m	23,57 \pm 1,71		23,44 \pm 1,73		$p > 0,05$
SCORAD, M \pm m	19,40 \pm 3,32		22,41 \pm 4,02		$p > 0,05$

Примечание: АР – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит, SFAR – Score for Allergic Rhinitis (Шкала оценки аллергического ринита), ACT – Asthma Control Test (Тест контроля бронхиальной астмы), SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis (Оценка атопического дерматита).

Сочетанное поражение нижних дыхательных путей в форме бронхиальной астмы в 1,5 раза чаще ($p < 0,05$) было выявлено у пациентов с семейной историей аллергических заболеваний.

Отмечено, что отягощенный наследственный анамнез повышал относительный риск развития бронхиальной астмы в 1,76 раза [OR=1,76, ДИ 95% = 1,04÷2,97], что соответствует литературным данным [106, 144].

Таким образом, нами была определена высокая частота сочетанных форм аллергической патологии у исследуемых детей, причем у детей дошкольного возраста чаще отмечались признаки поражения кожи. Преобладали легкие формы течения атопических заболеваний.

3.2 – Характеристика сенсibilизации у детей с аллергическим ринитом по результатам прик-тестов

Специфическое аллергологическое обследование методом кожного прик-тестирования с эпидермальными, бытовыми и пыльцевыми аллергенами с целью выявления спектра сенсibilизации проводилось 197 детям. У 33 пациентов (16,8%) положительных волдырных реакций при проведении обследования выявлено не было. Сенсibilизация шерстью кошки имела место у 51,8% ($n=102$) детей (таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика сенсibilизации по результатам прик-тестов у детей с аллергическим ринитом

Аллерген	Всего, $n=197$	
	n	%
Шерсть кошки	102	51,8
Домашняя пыль	67	34,0
Клещ домашней пыли	40	20,3*
Шерсть собаки	35	17,8*
Пыльца деревьев	31	15,7*
Перхоть лошади	29	14,7*
Пыльца луговых трав	12	6,1*
Пыльца сорных трав	8	4,1*

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с шерстью кошки

Частота положительных реакций на другие аллергены животных (собаки и лошади) была выявлена в 3 раза реже (17,8 и 14,7% соответственно) (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика выявленного спектра сенсibilизации по результатам прик-тестов у детей с аллергическим ринитом

Характеристика выявленного спектра сенсibilизации	Всего, n=197	
	n	%
Отрицательный результат	33	16,8
Моносенсibilизация		
шерстью кошки	23	11,7
шерстью собаки	3	1,5
перхотью лошади	4	2,0
бытовыми аллергенами	29	14,7
пыльцевыми аллергенами	7	3,6
Полисенсibilизация эпидермальными аллергенами		
Шерсть кошки + шерсть собаки	7	3,6
Шерсть кошки + перхоть лошади	7	3,6
Шерсть кошки + шерсть собаки + перхоть лошади	2	1,0
Сенсibilизация 2 группами аллергенов		
Эпидермальные + бытовые аллергены	46	23,3
Эпидермальные + пыльцевые аллергены	21	10,7
Бытовые + пыльцевые аллергены	6	3,0
Сенсibilизация 3 группами аллергенов		
Эпидермальные + бытовые аллергены + пыльцевые аллергены	9	4,6

Также была выявлена достаточно высокая частота (34%, n=67) сенсibilизации аллергеном «домашняя пыль», в состав которого могут входить компоненты аллергенов домашних животных. У каждого пятого ребенка (20,3%, n=40) отмечалась положительная волдырная реакция на аллерген клеща домашней пыли *D. farinae*, и на один или несколько пылевых аллергенов.

У половины пациентов (49,7%, n=98) была выявлена поливалентная сенсibilизация, сенсibilизация одним аллергеном – у 33,5% (n=66). Моносенсibilизация аллергеном шерсти кошки была выявлена у 11,7% (n=23) пациентов, сенсibilизация шерстью кошки в сочетании с положительной волдырной реакцией на другие эпидермальные аллергены отмечалась у 24,9% (n=49).

Таким образом, проведенное кожное тестирование выявило высокую частоту сенсibilизации бытовыми и эпидермальным аллергенам, а также высокую частоту поливалентной сенсibilизации у обследованных детей. Полученные результаты соответствуют литературным данным о течении круглогодичного аллергического ринита [169, 198]. Более 50% пациентов имели положительную волдырную реакцию на аллерген шерсти кошки.

3.3 – Характеристика пациентов по результатам лабораторного аллергологического обследования

Лабораторные методы исследования периферической крови и назального секрета были проведены всем (100%, n=228) детям. По результатам было выявлено повышение относительного уровня эозинофилов в периферической крови у трети (32,5%, n=74) пациентов. Средний уровень эозинофилии у обследуемых детей составил 5,16% [1,0; 18,8%], абсолютный показатель – 410 кл/мкл [100,0; 1800,0 кл/мкл]. Уровень эозинофильного катионного белка (ЕСР) был повышен у 30% (n=69) детей и составлял в среднем 23,3 нг/мл [1,8; 161,0 нг/мл]. При анализе линейной связи данных

величин была выявлена сильная прямая корреляционная зависимость повышения относительного содержания эозинофилов и уровня ECP ($r=0,77$; $p<0,01$).

Повышение содержания общего IgE было выявлено у 78,1% пациентов ($n=178$), при этом отмечался значительный разброс индивидуальных показателей у обследуемых детей – 379,8 МЕ/мл [9,0; 2120,0 МЕ/мл]. В проведенном исследовании не было выявлено зависимости уровня общего иммуноглобулина класса E и уровня эозинофилии в общем анализе крови или уровня эозинофильного катионного белка в сыворотке крови (таблица 15).

Таблица 15 – Уровень эозинофилии в общем анализе крови, уровень эозинофильного катионного белка (ECP) и общего иммуноглобулина E (IgE) у детей различных возрастных групп

Возраст	n	Среднее содержание эозинофилов в периферической крови, $M \pm m$, кл/мкл	Повышение относительного содержания эозинофилов в периферической крови		Средний уровень ECP, $M \pm m$, нг/мл	Средний уровень IgE, $M \pm m$, МЕ/мл
			n	% от группы		
3-6 лет	94	0,44 \pm 0,31	32	34	24,72 \pm 5,34	368,37 \pm 20,00
7-10 лет	68	0,36 \pm 0,26*	17	25	26,83 \pm 5,46	371,70 \pm 19,17
11-16 лет	66	0,43 \pm 0,30	25	37,9	17,69 \pm 4,24	404,69 \pm 20,14
Всего	228	0,41 \pm 0,30	74	32,5	23,32 \pm 5,15	379,88 \pm 19,77

Примечание: * - $p<0,05$ в сравнении с группой 11-16 лет

Статистически значимые различия уровня эозинофилии периферической крови с более низким показателем в возрастной группе 7-10

лет могут быть связаны с более тяжелым течением атопического дерматита (таблица 8), но данные результаты требуют проведения дальнейших исследований. Выявленная тенденция повышение уровня общего IgE в сыворотке крови с увеличением возраста детей соответствует литературным данным [24, 15, 65, 188]. При этом синтез эозинофильного катионного протеина в большей степени зависит от интенсивности аллергического воспаления и влияния медиаторов на дегрануляцию клеток [92, 195].

У всех детей (100%, n=228) в сыворотке крови определялись аллергенспецифические IgE-антитела (IgE-антитела) к эпителию и перхоти кошки, их концентрация составила 36,7 [0,75; 100] кЕд/л. Положительный уровень аллергенспецифических IgE-антител к перхоти собаки были выявлены у 24,6% (n=56) пациентов, а их средняя концентрация была достоверно ниже в сравнении с уровнем антител к аллергену кошки, также отмечался значительный разброс индивидуальных значений: 10,0 [0,75; 98,2] ЕдА/л. У каждого четвертого ребёнка (26,3%, n=60) были выявлены IgE-антитела к пыльце березы, концентрация составила 50,65 [1; 100] кЕд/л (таблица 16).

Таблица 16 – Уровень аллергенспецифических иммуноглобулинов E (IgE-антител) в сыворотке крови у обследованных детей

Аллерген	Всего, n=228		Средняя концентрация M±m, кЕд/л
	n	%	
Эпителий кошки	228	100	36,7±6,0
Перхоть собаки	56	24,6	10,0±4,4*
Dermatophagoides farinae	31	13,6	9,9±3,1
Dermatophagoides pteronissinus	13	5,7	7,2±2,7
Пыльца березы бородавчатой	60	26,3	53,3±6,4**
Malassezia furfur	2	0,9	7,0±1,4

Примечание: * - p<0,01 в сравнении с уровнем IgE-антител к эпителию кошки,
** - p<0,05 в сравнении с уровнем IgE-антител к перхоти собаки

В сыворотке крови 47,4% обследованных детей были выявлены аллерген специфические IgE-антитела только к аллергену эпителия кошки. Поливалентная сенсibilизация аллергенами двух групп была выявлена у 35,5% (n=81) пациентов, к аллергенам трёх групп – лишь у 2,6% (n=6). Относительно низкая частота поливалентной сенсibilизации может быть обусловлена возрастными особенностями (таблица 17) [46, 59].

Таблица 17 – Характеристика спектра сенсibilизации по результатам уровня специфических иммуноглобулинов E (IgE-антител) у обследованных детей (n=228)

Аллерген	Моносенсibilизация	
	n	%
Эпителий кошки	108	47,4
Полисенсибилизация эпидермальными аллергенами		
Эпителий кошки + перхоть собаки	33	14,5*
Сенсибилизация двумя группам аллергенов		
Эпидермальные + бытовые аллергены	28	12,3*
Эпидермальные + пыльцевые аллергены	53	23,2*
Сенсибилизация тремя группами аллергенов		
Эпидермальные + бытовые аллергены + пыльцевые аллергены	6	2,6*

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с уровнем IgE-антител к эпителию кошки

При оценке спектра сенсibilизации у пациентов разных возрастных групп положительный титр IgE-антител к перхоти собаки и клещам домашней пыли (*Dermatophagoides farinae*) достоверно чаще был выявлен у детей подросткового возраста (11-16 лет). Положительный титр IgE-антител к аллергенам пыльцы березы бородавчатой определялся со сходной частотой у детей разного возраста (таблица 18). Значимых различий в уровне

выявленных IgE-антител к ингаляционным аллергенам выявлено не было. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей [3, 18, 46, 185].

Таблица 18 – Характеристика спектра сенсibilизации по результатам уровня специфических иммуноглобулинов E (IgE-антител) у пациентов разных возрастных групп

Возраст		IgE-антитела к эпителию кошки	IgE-антитела к перхоти собаки	IgE-антитела к D.farinae	IgE-антитела к D. pteronissinus	IgE-антитела к пыльце березы
3-6 лет	n	94	18	8	1	27
	% от группы	100	19,1	8,5	1,1	28,7
	M±m, кЕд/л	36,95±6,04	4,94±2,52	6,72±2,82	5,00	46,37±6,16
7-10 лет	n	68	14	5	3	17
	% от группы	100	20,6	7,4	4,4	25
	M±m, кЕд/л	37,90±6,00	5,76±2,02	11,36±2,39	6,10±2,81	46,90±6,38
11-16 лет	n	66	24	18	9	16
	% от группы	100	36,4*	27,3**	13,6	24,2
	M±m, кЕд/л	35,13±5,89	16,22±5,23	10,83±3,34	7,74±2,86	61,70±6,80

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой 3-6 лет,

** - $p < 0,01$ в сравнении с группами 3-6 и 7-10 лет

При сравнении выявленного спектра сенсibilизации методами кожного аллергологического обследования (прик-тест) и выявлением IgE-антител нами были выявлены существенные различия. В первую очередь обращает на себя внимание различие в частоте выявленной сенсibilизации аллергенами кошки – 51,8% по результатам кожного тестирования и 100% по результатам лабораторного обследования.

Среднее значение титра IgE-антител к эпителию кошки у детей с положительными и отрицательными волдырными реакциями с аллергеном шерсти кошки значимо не различалось (таблица 19).

Таблица 19 – Уровень аллергенспецифических иммуноглобулинов класса E (IgE) у пациентов с положительными и отрицательными результатами прик-тестов.

Результат Прик-теста с аллергеном шерсти кошки	Уровень IgE-антител к эпителию кошки, M±m, кЕд/л
Положительный (n=102)	39,4±6,0
Отрицательный (n=95)	33,3±5,9

Поливалентная сенсibilизация двумя и более аллергенами по результатам обследования *in vivo* методом кожных прик-тестов была выявлена у 49,7% пациентов, в сравнении с 38,1% по результатам *in vitro* диагностики методом иммунофлуоресценции по технологии ImmunoCap[®] ($p < 0,05$).

Таким образом, при проведении кожных прик-тестов была выявлена как гипо-, так и гипер-диагностика сенсibilизации относительно уровня IgE-антител. Мы предполагаем, что полученные данные могут быть связаны с особенностями диагностических водно-солевых экстрактов аллергенов, используемых при проведении кожного аллергологического тестирования методом прик-теста [14].

При цитологической оценке назального секрета повышение уровня эозинофилов было выявлено у 42,1% (n=96) детей (таблица 20). По результатам микробиологического исследования назального секрета у 13,2% (n=30) пациентов был выделен *Staphylococcus aureus*. Колонизация полости носа золотистым стафилококком у пациентов с аллергическим ринитом ассоциируется с повышением уровня эозинофилии назального секрета и синтеза IL-4 и IL-5 мононуклеарными клетками [174].

Таблица 20 – Эозинофилия назального секрета у пациентов разных возрастных групп

Возраст	Эозинофилы, назальный секрет, %, $M \pm m$	Уровень эозинофилов >10%	
		n	% от группы
3-6 лет, n=94	11,35±3,95	39	41,5
7-10 лет, n=68	12,55±3,95	30	44,1
11-16 лет, n=66	12,68±4,30	27	40,9
Всего, n=228	12,09±4,05	96	42,1

Таким образом, у детей Свердловской области с верифицированным диагнозом круглогодичного аллергического ринита нами была выявлена высокая частота сочетанных форм аллергической патологии. У большинства детей преобладали легкие формы респираторной алергопатологии, на момент включения в исследование был достигнут терапевтический контроль над течением аллергического заболевания. Обострения аллергических заболеваний при контакте с животными отмечали около половины обследованных детей.

3.4 – Особенности течения аллергической патологии у пациентов с различными клиническими проявлениями сенсibilизации аллергенами кошки

При контакте с кошками обострение атопического процесса отмечали 43,4% пациентов. Обращало на себя внимание отсутствие значимых различий в частоте выявления положительных волдырных реакций при проведении прик-теста с аллергеном шерсти кошки у пациентов с наличием и отсутствием жалоб на обострение аллергической патологии при контакте с кошками. Также не было выявлено различий в уровне специфических иммуноглобулинов класса E к аллергену эпителия кошки (таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика сенсibilизации к аллергенам кошки у пациентов (n=228)

Наличие реакции при контакте с кошками	N	%	Положительный результат Прик-теста с аллергеном шерсти кошки		Уровень IgE-антител к эпителию кошки, M±m, кЕд/л
			n	%	
Реакция присутствует	99	43,4	63	63,6	36,05±5,80
Реакции нет	129	56,6	75	58,1	37,22±6,10

При оценке нозологической структуры пациентов обеих групп (с клиническими проявлениями сенсibilизации к аллергенам кошки и без таковых) было выявлено, что атопический дерматит в 1,9 раза чаще [OR=1,9, ДИ 95% = 1,03÷3,53] был верифицирован у пациентов, предъявляющих жалобы на обострение аллергической патологии при контакте с кошками (таблица 22).

Таблица 22 – Распределение исследуемых детей по наличию бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АД) у пациентов с различными клиническими проявлениями сенсibilизации аллергенами кошки (n=228)

Наличие реакции при контакте с кошками	N	%	БА		АД	
			n	% от группы	n	% от группы
Реакция присутствует	99	43,4	45	45,5	30	30,3*
Реакции нет	129	56,6	67	51,9	24	18,6

Примечание: БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит;

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой пациентов, отрицающих реакции при контакте с кошками.

При оценке тяжести течения аллергической патологии достоверных различий у пациентов с различными клиническими реакциями на контакт с аллергенами кошки выявлено не было. Отмечалась тенденция к более

тяжелому течению бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей без клинических проявлений при контакте с кошками (таблица 23).

Таблица 23 – Тяжесть течения аллергической патологии у пациентов с различными клиническими проявлениями сенсibilизации аллергенами кошки

Наличие реакции при контакте с кошками	Уровень баллов по шкале SFAR, M±m, баллов	Показатели АСТ-теста, M±m, баллов	Количество детей с суммарным баллом АСТ ≥ 25 баллов		Уровень баллов по шкале SCORAD, M±m, баллов
			n	% от группы	
Реакция присутствует, n=99	11,52±2,21	22,63±1,91	32	32,3	19,32±3,81
Реакции нет, n=129	9,01±2,06	23,25±1,70	47	36,4	22,21±3,47

Примечание: SFAR – Score for Allergic Rhinitis (Шкала оценки аллергического ринита), АСТ - Asthma Control Test (Тест контроля бронхиальной астмы), SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis (Оценка атопического дерматита).

Таким образом, нами было отмечено, что наличие аллергических реакций на аллергены кошки достоверно чаще было связано с атопической патологией кожи ($p < 0,05$). Одним из возможных механизмов реализации данного патологического процесса может являться нарушение барьерной функции при мутациях гена филаггрина [105].

При оценке спектра сенсibilизации была выявлена высокая частота поливалентной гиперчувствительности к аллергенам. По результатам кожного аллергологического тестирования методом прик-тестов сенсibilизация аллергенами кошки была выявлена у половины обследованных детей. Также около 50% пациентов имели положительные волдырные реакции на бытовые аллергены. Четверть пациентов имели поливалентную гиперчувствительность к аллергенам животных. По результатам лабораторного обследования методом иммунофлуоресценции по технологии ImmunoCap® аллергенспецифические иммуноглобулины класса E

к аллергенам кошки были выявлены у 100% обследованных детей, при этом поливалентная сенсibilизация аллергенами животных отмечалась у каждого 7 ребёнка. Сенсibilизация бытовыми аллергенами (клещи домашней пыли) наблюдалась у 14% пациентов и достоверно чаще определялась у детей подросткового возраста. Учитывая выявленные отличия в спектре сенсibilизации пациентов при проведении различных методов аллергологического обследования, мы отмечаем большую информативную значимость *in vitro* диагностики методом иммунофлуоресценции на трехмерной пористой твердой фазе в сравнении с кожными прик-тестами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В 3 ГЛАВЕ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Басс, Е.А. Особенности аллергопатологии у пациентов с сенсibilизацией к аллергенам кошки / Е.А. Басс, И.А. Тузанкина // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № 6. С. 50-53.

Публикации в других изданиях

2. Басс, Е.А. Распространенность сенсibilизации к аллергенам кошки у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой в Свердловской области и г.Москве / Е.А. Басс // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 69-й всерос. науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов с междунар. участием. Екатеринбург, 2014. С. 285.

3. Басс, Е.А. Сенсibilизация к аллергенам кошки у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / Е.А. Басс // Актуальные вопросы акушерства, детской хирургии, педиатрии: сб. ГБУЗ СО «ОДКБ № 1», посв. 50-летию Обл. детской консультат.-диагност. поликлиники. 2014. С. 137-144.

4. Bass, E. IgE-antibodies to the Pet's allergen components in patients with bronchial asthma / E. Bass, A. Bala, M. Mokronosova // J. Allergy. 2014. Vol. 69, iss. Suppl. S. 99. P. 305.

ГЛАВА 4 – ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПОЗИЦИИ АЛЛЕРГЕНОВ КОШКИ В ТЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Значение экспозиции аллергенов кошек в развитии и течении аллергической патологии остается до конца невыясненным. Часть исследователей отмечали более низкий уровень распространенности сенсibilизации аллергенами кошки и респираторной аллергической патологии при длительной высокой экспозиции аллергенов кошки [201–203]. С другой стороны, опубликованные результаты исследований отображают повышение риска развития сенсibilизации и аллергических заболеваний [28, 43, 85].

4.1 – Первый контакт с аллергенами кошки и его значение в течении аллергической патологии

На основании анкетных данных о первом контакте с кошками было выделено несколько групп детей:

1. Группа 1 – пациенты, имевшие пренатальный контакт с кошками, $n=20$ (20/228; 8,8%);
2. Группа 2 – пациенты, имевшие контакт с кошками на первом году жизни, $n=67$ (67/228; 29,4%);
3. Группа 3 – пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от одного до трех лет, $n=121$ (121/228; 53,1%);
4. Группа 4 – пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от четырех до семи лет, $n=20$ (20/228; 8,8%).

В первую группу были включены пациенты, матери которых содержали кошек в качестве домашних питомцев во время беременности. Пациенты 2 - 4 групп были выделены по фактам указания в анкетах

появления животных в доме при достижении ребенком определенного возраста или явных контактах детей с кошками в гостях, при посещении мероприятий, близком контакте в подъездах и дворах жилых домов. Все включенные в исследование семьи отмечали, что дети впервые встречались с кошками в возрасте до 7 лет, причем большинство (n=208, 91,2%) имели контакт с кошками до трёх лет. Полученные данные отображают высокую распространенность кошек в Свердловской области, что способствует ранней экспозиции их аллергенов.

При оценке наследственного анамнеза нами не было выявлено существенных различий между выделенными группами - около половины обследованных детей каждой группы имели в семье одного или нескольких родственников с четкими проявлениями аллергической патологии в форме аллергического ринита и/или риноконъюнктивита, бронхиальной астмы, атопического дерматита, экземы, хронической крапивницы (таблица 24).

Таблица 24 – Особенности наследственного аллергологического анамнеза у пациентов с разным возрастом дебюта экспозиции аллергенов кошки

Наследственный анамнез	Средний возраст первого контакта с кошками	1 группа, n=20		2 группа, n=67		3 группа, n=121		4 группа, n=20	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Наличие аллергических заболеваний в семье	1,29±1,17 лет	8	40	28	41,8	64	52,9	6	30
Наследственный анамнез не отягощен	1,32±1,22 лет	12	60	39	58,2	57	47,1	14	70

Примечание: 1 группа - пациенты, имевшие пренатальный контакт с кошками, 2 группа - пациенты, имевшие контакт с кошками на первом году жизни, 3 группа - пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от одного до трех лет, 4 группа - пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от четырех до семи лет.

При оценке нозологической структуры аллергической патологии у пациентов 1 - 4 групп значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (таблица 25).

Таблица 25 – Нозологическая структура аллергической патологии в зависимости от возраста первого контакта с кошками

Нозологическая структура аллергической патологии	1 группа, n=20		2 группа, n=67		3 группа, n=121		4 группа, n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АР	5	25	21	31,3	43	35,5	9	45
АР + БА	12	60	26	38,8	51	42,1	7	35
АР + АД	2	10	15	22,4	18	14,9	3	15
АР + БА + АД	1	5	5	7,5	9	7,4	1	5

Примечание: АР – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит;

1 группа - пациенты, имевшие пренатальный контакт с кошками, 2 группа - пациенты, имевшие контакт с кошками на первом году жизни, 3 группа - пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от одного до трех лет, 4 группа - пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от четырех до семи лет.

Имела место тенденция к большей распространенности бронхиальной астмы у детей 1 группы, что расходится с литературными данными о снижении риска развития астмы у детей с ранней экспозицией аллергенов кошек в анамнезе [49, 80]. Одним из возможных механизмов реализации данного патологического процесса может являться нарушение барьерной функции при мутациях гена филаггрина [105].

Оценка тяжести течения аллергической патологии по данным средних уровней баллов шкал SFAR (Score for Allergic Rhinitis, Шкала оценки аллергического ринита) и SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, Оценка атопического дерматита), а также оценка контроля над течением

бронхиальной астмы по данным опросника АСТ (Asthma Control Test, Тест контроля бронхиальной астмы) не выявили существенных различий между группами пациентов, выделенных в зависимости от возраста первого контакта с кошками (таблица 26).

Таблица 26 – Тяжесть течения аллергической патологии в зависимости от возраста первого контакта с кошками

Тяжесть течения аллергической патологии	1 группа, n=20		2 группа, n=67		3 группа, n=121		4 группа, n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АР легкой	11	55	41	61,2	86	71,1	11	55
средней	8	40	26	38,2	35	28,9	9	45
тяжелой	1	5	0	0	0	0	0	0
степени тяжести								
БА легкая	7	35	21	31,3	40	33,1	4	20
персистирующая								
БА средняя	2	10	4	6	12	9,9	4	20
персистирующая								
SFAR, M±m	10,95±2,49		10,31±2,18		9,71±2,08		10,85±2,27	
АСТ, M±m	22,00±4,34		24,16±1,42		23,62±1,70		22,63±1,74	
SCORAD, M±m	20,00±3,16		19,25±3,30		21,30±3,36		28,75±6,12	

Примечание: АР – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит, SFAR – Score for Allergic Rhinitis (Шкала оценки аллергического ринита), АСТ – Asthma Control Test (Тест контроля бронхиальной астмы), SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis (Оценка атопического дерматита);

1 группа - пациенты, имевшие пренатальный контакт с кошками, 2 группа - пациенты, имевшие контакт с кошками на первом году жизни, 3 группа - пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от одного до трех лет, 4 группа - пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от четырех до семи лет.

При проведении лабораторного аллергологического обследования был выявлен более высокий уровень общего иммуноглобулина класса Е (IgE) у детей, впервые контактировавших с кошками на первом году жизни, в сравнении с детьми, имевшими пренатальную экспозицию кошачьих аллергенов. В то же время отсутствие значимых различий в тяжести течения

аллергической патологии и других лабораторных показателях не позволяют нам подтвердить или опровергнуть протективный эффект пренатального контакта с аллергенами кошки [144] (таблица 27).

Таблица 27 – Данные лабораторного обследования пациентов

Данные лабораторного обследования пациентов	1 группа, n=20	2 группа, n=67	3 группа, n=121	4 группа, n=20
Среднее содержание эозинофилов в периферической крови, $M \pm m$, кл/мкл	0,45±0,29	0,43±0,31	0,40±0,29	0,38±0,30
Средний уровень эозинофильного катионного белка, $M \pm m$, нг/мл	18,57±4,12	18,95±4,74	26,25±5,46	24,96±4,96
Средний уровень общего IgE, $M \pm m$, МЕ/мл	226,67±17,47	434,46±20,24*	384,78±20,10	320,53±16,80
Средняя концентрация аллергенспецифических IgE-антител к эпителию кошки, $M \pm m$, кЕд/л	35,11±6,08	33,63±5,83	39,94±6,08	29,08±5,70
Среднее содержание эозинофилов в назальном секрете, %, $M \pm m$	15,75±3,93	11,99±3,98	11,13±4,00	14,60±4,64

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с 1 группой;

1 группа - пациенты, имевшие пренатальный контакт с кошками, 2 группа - пациенты, имевшие контакт с кошками на первом году жизни, 3 группа - пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от одного до трех лет, 4 группа - пациенты, имевшие первый контакт с кошками в возрасте от четырех до семи лет.

Таким образом, более 90% детей, включенных в исследование, впервые контактировали с аллергенами кошки в раннем возрасте, что отражает высокую распространенность животных в Свердловской области и, как следствие, высокую вероятность развития сенсibilизации к данным аллергенам. Семейная история аллергических заболеваний не влияла на

возраст первого контакта с кошками. Ранняя экспозиция аллергенов кошки не оказывала существенного влияния на особенности течения аллергических заболеваний у обследованных пациентов. Достоверные различия между исследуемыми группами детей с различным возрастом первичного контакта с аллергенами кошки были выявлены только в уровне общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови. Дети, впервые контактировавшие с кошками на первом году жизни, имели более высокую концентрацию иммуноглобулина Е (в 1,9 раза, $p < 0,05$) в сравнении с пациентами, имевшими пренатальный контакт с аллергенами кошки.

4.2 – Особенности течения аллергической патологии у пациентов в условиях высокой и низкой экспозиции аллергенов кошки

На основании данных анамнеза о наличии животных в доме нами было выделено 2 группы пациентов: 1 группа – дети, проживающие с кошкой ($n=110$, 48,2%); 2 группа – дети, проживающие без домашних животных ($n=118$, 51,8%). Группы оказались сопоставимы по возрасту и полу (таблица 28).

Таблица 28 – Возрастной и половой состав групп пациентов, проживающих в условиях различной экспозиции аллергенов кошки

Возрастной и половой состав групп пациентов	1 группа		2 группа	
	n	% от группы	n	% от группы
Количество	110	48,2 (110/228)	118	51,8 (118/228)
Средний возраст	8,0±1,9		8,4±2,0	
Пол:				
Мальчики	69	62,7	83	70,3
Девочки	41	37,3	35	29,7
Отягощенный наследственный анамнез	53	48,2	53	44,9

Примечание: группа 1 - дети, проживающие с кошкой, группа 2 - дети, проживающие без домашних животных

Семейная история аллергических заболеваний не влияла на решение о содержании домашних питомцев – отягощенный наследственный анамнез одинаково часто был выявлен в обеих группах.

Анализируя нозологическую структуру аллергической патологии у детей, проживающих в условиях различной экспозиции аллергенов кошки, были выявлены достоверные отличия по всем анализируемым параметрам. Изолированное течение аллергического ринита было выявлено у 30,9% пациентов 1 группы и 37,3% пациентов 2 группы (таблица 29). При этом бронхиальная астма в 1,6 раза чаще была выявлена у детей 1 группы [OR=2,93, ДИ 95% = 1,71÷5,03], а поражение кожи в 2,9 раза чаще отмечалось во 2 группе [OR=3,52, ДИ 95% = 1,79÷6,93].

Таблица 29 – Нозологическая структура аллергической патологии у пациентов с разной экспозицией аллергенов кошки

Нозологическая структура аллергической патологии	1 группа, n=110		2 группа, n=118		Достоверность различий, группа 1 и группа 2, p	Отношение шансов (OR) Разность рисков (RD)
	n	%	n	%		
АР	34	30,9	44	37,3	p>0,05	-
АР + БА	62	56,4	34	28,8	p<0,01	OR=2,93[1,71÷5,03] RD=0,26[1,30÷2,27]
АР + АД	7	6,4	31	26,3	p<0,01	OR=3,52[1,79÷6,93] RD=0,21[1,14÷1,53]
АР + БА + АД	7	6,4	9	7,6	p>0,05	-

Примечание: АР – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит;
группа 1 - дети, проживающие с кошкой, группа 2 - дети, проживающие без домашних животных

Полученные данные расходятся с ранее опубликованными материалами авторов, отмечавшими снижение риска развития бронхиальной астмы и повышение риска развития экземы при ранней экспозиции аллергенов кошки [184, 84]. В то же время, имеются данные о повышении риска развития астмы при содержании дома кошек [29, 52]. Вопрос остается спорным и требует дальнейшего изучения в рамках мультицентровых исследований. Тем не менее, в наших данных были получены достоверные подтверждения повышения риска развития бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки.

Apelberg, et al., 2001 г., было сделано предположение о том, что низкая заболеваемость бронхиальной астмой в семьях, где есть кошка, обусловлена не протективным действием самих животных, а интуитивными элиминационными мероприятиями в семьях с аллергическими заболеваниями хотя бы у одного из родителей [41]. В исследуемой нами когорте не было выявлено связи отягощенного наследственного анамнеза и уровня экспозиции аллергенов кошки. При этом мы не можем исключить тот факт, что ранний дебют атопического дерматита у детей мог приводить к интуитивному отказу семей от содержания домашних питомцев.

При оценке тяжести клинического течения аллергопатологии оказалось, что легкое течение аллергического ринита и легкое персистирующее течение бронхиальной астмы достоверно чаще отмечалось у детей 1 группы ($p < 0,01$). Оценка тяжести течения аллергического ринита и атопического дерматита по данным среднего уровня баллов по шкалам SFAR (Score for Allergic Rhinitis, Шкала оценки аллергического ринита), и SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, Оценка атопического дерматита) не выявила различий между пациентами, проживающими в условиях различной экспозиции аллергенов кошек (таблица 30).

Таблица 30 – Тяжесть течения аллергической патологии у пациентов с различной экспозицией аллергенов кошки

Тяжесть течения аллергической патологии	1 группа, n=110		2 группа, n=118		Достоверность различий, p
	n	%	n	%	
АР	110	100	118	100	-
АР легкой	84	76,4	65	55,1	p<0,01
средней	26	23,6	52	44,1	p<0,01
тяжелой	0	0	1	0,8	-
степени тяжести					
БА	69	62,7	43	36,4	p<0,01
БА интермиттирующая	9	13	7	16,3	p>0,05
легкая персистирующая	52	75,4	20	46,5	p<0,01
средняя персистирующая	8	11,6	14	32,6	p<0,01
тяжелая персистирующая	0	0	2	4,7	-
АД	14	12,7	40	33,9	p<0,01
АД легкой	9	64,3	31	77,5	p>0,05
средней	5	35,7	8	20	p>0,05
тяжелой	0	0	1	2,5	-
степени тяжести					
SFAR, M±m	8,98±2,04		11,14±2,22		p>0,05
ACT, M±m	24,07±1,46		22,60±1,93		p>0,05
Количество детей с суммарным баллом ACT ≥ 25 баллов	43	62,3	25	58,1	p>0,05
Количество детей с суммарным баллом ACT от 24 до 20 баллов	24	34,8	12	27,9	p>0,05
Количество детей с суммарным баллом ACT < 20 баллов	2	2,9	6	14	p<0,05
SCORAD, M±m	24,29±3,68		19,88±3,75		p>0,05

Примечание: АР – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит, SFAR – Score for Allergic Rhinitis (Шкала оценки аллергического ринита), ACT - Asthma Control Test (Тест контроля бронхиальной астмы), SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis (Оценка атопического дерматита);

группа 1 - дети, проживающие с кошкой, группа 2 - дети, проживающие без домашних животных

Контроль над течением БА, выразившийся в отсутствии обострений, ночных симптомов и низкой потребности в дополнительных ингаляциях β_2 -адреномиметиков короткого действия в течение дня, был выше у пациентов 1 группы. Литературные данные об особенностях течения респираторной аллергической патологии при наличии кошек в доме не дают четкого представления о тяжести течения и контроле над ними [73, 138].

Таким образом, при проведении настоящего исследования нами было выявлено повышения риска развития бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки. При этом в данной группе пациентов отмечалось преимущественно легкое течение аллергической патологии респираторного тракта. Аллергическое поражение кожных покровов было выявлено в 2,7 раза чаще у детей, проживающих без домашних животных.

4.3 – Характеристика спектра сенсibilизации у пациентов, проживающих в условиях различной экспозиции аллергенов кошки

При выполнении лабораторного аллергологического обследования пациентов 1 и 2 группы не было выявлено достоверных различий в уровне эозинофилии периферической крови и сывороточного эозинофильного катионного протеина ($p > 0,05$). Уровень общего иммуноглобулина класса E (IgE) был достоверно выше у детей, проживающих в условиях низкой экспозиции аллергенов кошки (2 группа), $p = 0,01$ (таблица 31).

Полученные результаты косвенно отображают повышение уровня общего IgE и повышение риска развития поливалентной сенсibilизации в 1,8 раза у детей, проживающих без домашних животных (группа 2) [OR=1,84, ДИ 95% = 1,07÷3,17].

Таблица 31 – Уровень эозинофилии, эозинофильного катионного белка и общего иммуноглобулина Е периферической крови у пациентов с различной экспозицией аллергенов кошки

Лабораторные показатели		1 группа, n=110	2 группа, n=118	Достоверность различий, p
Среднее содержание эозинофилов в периферической крови, М±m, кл/мкл		0,38±0,26	0,44±0,32	p>0,05
Повышение относительного содержания эозинофилов в периферической крови	n	4	9	p>0,05
	%	3,6	7,6	
Средний уровень эозинофильного катионного белка, М±m, нг/мл		22,33±4,82	24,23±5,41	p>0,05
Средний уровень общего иммуноглобулина класса Е, М±m, МЕ/мл		344,20±18,02	413,13±21,04	p=0,01

Примечание: группа 1 - дети, проживающие с кошкой, группа 2 - дети, проживающие без домашних животных

При оценке спектра сенсibilизации моносенсibilизация аллергенами кошки в 1,6 раза чаще отмечалась у пациентов, проживающих с кошкой (1 группа). Поливалентная сенсibilизация несколькими группам аллергенов (аллергены животных + бытовые аллергены и/или аллергены животных + пыльцевые аллергены) в 1,5 раза чаще отмечалась у пациентов, проживающих без домашних животных.

Выявленное в настоящем исследовании снижение риска сенсibilизации пыльцевыми аллергенами и в целом развития поливалентной сенсibilизации у детей, проживающих с домашними животными согласуется с опубликованными литературными данными [44, 52, 138]. Мы предполагаем, что высокий уровень моносенсibilизации аллергенами кошки в группе пациентов, проживающих в условиях высокой экспозиции аллергенов животного, может быть обусловлен модифицированным

иммунным ответом Т-хелперов 2 типа и изменением баланса между Т-хелперами 1 и 2 типов под действием высокой концентрации аллергенов и микробных эндотоксинов [157] (таблица 32).

Таблица 32 – Характеристика сенсibilизации у пациентов с разной экспозицией аллергенов кошки

Спектр сенсibilизации		1 группа, n=110	2 группа, n=118	Достоверность различий, p
Моносенсibilизация эпителием и перхотью кошки	n	66	43	p<0,01
	%	60	36,4	
Поливалентная сенсibilизация аллергенами животных	n	11	23	p>0,05
	%	10	19,5	
Поливалентная сенсibilизация аллергенами нескольких классов	n	33	52	p<0,05
	%	30	44,1	

Примечание: группа 1 - дети, проживающие с кошкой, группа 2 - дети, проживающие без домашних животных

Специфические иммуноглобулины класса Е к эпителию и перхоти кошки были выявлены у всех пациентов (n=228, 100%), средняя концентрация составила $36,71 \pm 5,97$ кЕд/л. Значимых различий в уровне аллергенспецифических иммуноглобулинов класса Е (IgE-антител) к аллергенам кошки у пациентов 1 и 2 групп выявлено не было. Также не было выявлено различий в уровне сенсibilизации клещами домашней пыли у пациентов обеих групп. Отмечались лишь отличия между группами на уровне тенденции к более высокому титру IgE-антител к данным аллергенам у пациентов, содержащих дома кошку. Дети, проживающие без кошек, достоверно чаще имели сенсibilизацию аллергенами собаки и пыльцы березы (p<0,01). Причем средняя концентрация IgE-антител к пыльце березы у пациентов 2 группы в 2 раза превышала данный показатель в группе 1 (таблица 33).

Таблица 33 – Характеристика спектра сенсибилизации у пациентов с разной экспозицией аллергенов кошки

Выявленные аллергенспецифические IgE-антитела в сыворотке крови		1 группа, n=110	2 группа, n=118	Достоверность различий, p
Аллергенспецифические IgE-антитела к эпителию и перхоти кошки, М±m, кЕд/л		42,41±6,06	31,39±5,83	p>0,05
Аллергенспецифические IgE-антитела к перхоти собаки	n	15	41	p<0,01
	%	13,6	34,7	
	Средняя концентрация М±m, кЕд/л	13,28±4,94	8,76±4,09	p>0,05
Аллергенспецифические IgE-антитела к <i>Dermatophagoides farinae</i>	n	18	13	p>0,05
	%	16,4	11	
	Средняя концентрация М±m, кЕд/л	10,48±3,11	8,00±3,16	p>0,05
Аллергенспецифические IgE-антитела к <i>Dermatophagoides pteronissinus</i>	n	4	8	p>0,05
	%	3,6	6,8	
	Средняя концентрация М±m, кЕд/л	6,39±2,50	7,63±2,92	p>0,05
Аллергенспецифические IgE-антитела к Пыльце березы бородавчатой	n	17	43	p<0,01
	%	15,5	36,4	
	Средняя концентрация М±m, кЕд/л	33,16±5,74	61,23±6,48	p<0,01

Примечание: группа 1 – пациенты, проживающие с кошкой, группа 2 – пациенты, не имеющие домашних животных

При оценке назального секрета в цитологической структуре достоверных различий между группами выявлено не было. В 2,9 раза чаще [OR=2,92, ДИ 95% = 1,24÷6,88] у пациентов 2 группы (проживающих без кошек) был выявлен *Staphylococcus aureus* (таблица 34).

Таблица 34 – Характеристика назального секрета у пациентов с различной экспозицией аллергенов кошки

Характеристика назального секрета	1 группа, n=110		2 группа, n=118		Достоверность различий, p
	n	%	n	%	
Staphylococcus aureus	8	7,3	22	18,6	p<0,05; OR=2,92[1,24÷6,88]
Эозинофилы, %, M±m	16,38±4,35		16,30±3,90		p>0,05
Уровень эозинофилов >10%	45	40,9	52	44,1	p>0,05

Примечание: группа 1 – пациенты, проживающие с кошкой, группа 2 – пациенты, не имеющие домашних животных

Колонизация полости носа золотистым стафилококком, согласно литературным данным, повышает риск развития поливалентной сенсибилизации, способствует более тяжелому течению кожной и респираторной аллергической патологии [132, 133, 156, 170, 174]. Мы предполагаем, что низкая частота колонизации *S.aureus* у пациентов, проживающих с кошками, может быть обусловлена воздействием эндотоксинов, концентрация которых, согласно литературным данным, значительно выше в домах, где содержатся домашние питомцы [93, 118, 186].

При оценке сенсибилизации энтеротоксинами А и В золотистого стафилококка положительный титр IgE-антител к стафилококковому энтеротоксину В в 2,5 раза чаще был выявлен у пациентов 2 группы, проживающих без животных (p<0,05). Данные результаты отображают инфекционно-аллергический характер воспалительного процесса у пациентов, проживающих в условиях низкой экспозиции аллергенов кошки (таблица 35).

Сенсибилизация стафилококковыми энтеротоксинами, в особенности энтеротоксином В, приводит к повышению уровня эозинофилии назального секрета и синтеза IL-4 и IL-5 мононуклеарными клетками при колонизации полости носа *S.aureus* [132].

Таблица 35 – Наличие IgE-антител к энтеротоксинам золотистого стафилококка в сыворотке крови пациентов

Выявленные IgE-антитела в сыворотке крови	1 группа, n=8			2 группа, n=22			Достоверность различий, p
	n	%	Средняя концентрация M±m, кЕд/л	n	%	Средняя концентрация M±m, кЕд/л	
IgE-антитела к стафилококковому энтеротоксину А	5	62,5	1,44±1,14	12	54,5	1,66±1,00	p>0,05
IgE-антитела к стафилококковому энтеротоксину В	2	25	2,76±1,90	14	63,6	1,05±0,91	p<0,05

Примечание: группа 1 – пациенты, проживающие с кошкой, группа 2 – пациенты, не имеющие домашних животных

Таким образом, на данном этапе нашего исследования была выявлена высокая, преимущественно ранняя, экспозиция аллергенов кошки у детей, состоящих на учете с диагнозом аллергического ринита. Нами не было выявлено взаимосвязи между особенностями течения аллергической патологии и возрастом предполагаемого родителями пациентов первого контакта с аллергенами кошки. Полученные результаты могут быть связаны с аэродинамическими свойствами мажорного аллергена кошек Fel d 1, обладающего чрезвычайной устойчивостью в окружающей среде, и, как следствие, значительно более ранней экспозицией данного аллергена, чем возраст первого контакта с животным у всех исследуемых нами детей.

Дети, проживающие в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки (содержащие дома 1 или несколько животных) имели более высокий риск формирования бронхиальной астмы. Течение респираторной патологии у пациентов, проживающих в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки, имело более легкий характер и контроль над ее симптомами был выше.

Дети, проживающие в условиях низкой экспозиции аллергенов кошки (без животных), имели более высокий риск формирования поливалентной сенсибилизации и колонизации назальной полости золотистым стафилококком с формированием смешанной инфекционно-аллергической формы течения воспалительного процесса.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ,
ИЗЛОЖЕННЫМ В 4 ГЛАВЕ**

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Басс Е.А. Ранняя экспозиция аллергенов кошки и особенности течения аллергического ринита у детей / Е.А. Басс, И.А. Тузанкина // Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. 2019. №5. С. 12–14.
2. Басс Е.А. Роль экспозиции кошачьих аллергенов в течении аллергической патологии у детей / Е.А. Басс, И.А. Тузанкина // Журнал теоретической и клинической медицины. 2019. № 1. С.20-22.
3. Мажорный аллерген кошки (FEL D 1) в пыли жилых помещений / М.А. Мокроносова, И.Г. Ахапкина, Е.А. Басс, Т.М. Желтикова // Иммунология. 2017. Т.38, № 4. С.209-213.

ГЛАВА 5 – СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ОСНОВНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНЫМИ КОМПОНЕНТАМ АЛЛЕРГЕНОВ КОШКИ (FEL D 1, FEL D 2, FEL D 4) И ЕЕ РОЛЬ В ТЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

Нативные аллергены содержат в себе несколько белков различной структуры, каждый из которых способен связывать один или несколько специфических иммуноглобулинов класса E. Существует все больше свидетельств того, что симптомы аллергических заболеваний связаны с сенсibilизацией только определенными аллергенными компонентами. Кроме того, гомологичная структура белков, присутствующих в разных источниках аллергенов, может обуславливать перекрестные реакции. В связи с этими данными компонентная алергодиагностика на сегодняшний день признана более информативной, чем использование цельных экстрактов аллергенов [91, 130, 150, 183, 190].

В связи с вышесказанным нами было проведено исследование профиля сенсibilизации молекулярными компонентами аллергенов кошки и проанализирована значимость сенсibilизации в течении аллергического ринита у детей исследуемой группы.

5.1 - Спектр сенсibilизации молекулярными компонентами аллергенов кошки

В исследовании приняли участие 73 ребенка в возрасте от 3 до 14 лет (средний возраст $8,84 \pm 1,93$ лет). У всех детей были выявлены сывороточные аллергенспецифические антитела класса E (IgE-антитела) к аллергенному экстракту эпителия и перхоти кошки (метод иммунофлуоресценции, технология ImmunoCAP[®]) и подтвержден диагноз «круглогодичный аллергический ринит» (АР).

IgE-антитела к мажорному аллергену кошек утероглобину rFel d 1 были выявлены у 91,8% (n=67) детей, к сывороточному альбумину nFel d 2 – у 16,4% (n=12), к липокалину rFel d 4 – у 43,8% (n=32) пациентов (таблица 36).

Таблица 36 – Сенсibilизация основными молекулярными аллергенными компонентами кошки в исследуемой группе детей с аллергическим ринитом (n=73)

Аллергенспецифические иммуноглобулины класса E к молекулярным аллергенам кошки	Количество детей из группы, имеющие антитела к молекулярным компонентам аллергенов кошки (n)	Количество детей из группы, имеющие антитела к молекулярным компонентам аллергенов кошки (% от исследуемой группы)	Средняя концентрация, M±m, кЕд/л
IgE-антитела к rFel d 1	67	91,8	26,00±5,35
IgE-антитела к nFel d 4	32	43,8	11,52±4,16
IgE-антитела к rFel d 2	12	16,4	17,59±5,04

Подавляющее большинство детей (91,8%) имели сенсibilизацию утероглобином rFel d 1 ($p<0,01$), что соответствует литературным данным о распространенности сенсibilизации к данному аллергену, который определен как мажорный аллерген кошек [40, 165]. Следующей по частоте встречаемости у детей исследуемой группы была сенсibilизация липокалином rFel d 4, которую имели 43,8% пациентов. Наиболее редкой была сенсibilизация сывороточным альбумином nFel d 2, выявленная у каждого 6 ребенка. Таким образом полученные нами данные о распространенности сенсibilизации основными молекулярными компонентами аллергенов кошки соответствуют данным других исследователей [40, 91, 165, 172].

На основании выявленного спектра сенсibilизации все исследуемые дети с аллергическим ринитом были разделены на 4 группы:

1. Группа 1 – дети с моносенсибилизацией мажорным аллергеном кошек утероглобином rFel d 1, n=41 (41/73, 56,2%). Эта группа оказалась представленной наиболее широко.

2. Группа 2 – дети с выявленной сенсibilизацией двумя молекулярными аллергенными компонентами кошки rFel d 1 и rFel d 4, n=20 (20/73, 27,4%).

3. Группа 3 – дети с поливалентной сенсibilизацией всеми основными клинически значимыми аллергенами кошек (rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4), n=6 (6/73, 8,2%).

4. Группа 4 – дети с выявленной сенсibilизацией только минорными аллергенами кошки (nFel d 2 + rFel d 4), n=6 (6/73, 8,2%).

5.2 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки

Выделенные на основании выявленного спектра сенсibilизации молекулярными компонентами аллергенов кошки группы детей с аллергическим ринитом значительно отличались по численности (таблица 37).

Таблица 37 – Возрастной и половой состав групп пациентов с различным спектром сенсibilизации к основным клинически значимым молекулярным компонентам аллергенов кошки

Возрастной и половой состав групп пациентов	Группа 1, n=41		Группа 2, n=20		Группа 3, n=6		Группа 4, n=6		Достоверность различий между группами
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Пол:									
Мальчики	24	58,5	12	60	3	50	5	83,3	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,01
Девочки	17	41,5	8	40	3	50	1	6,7	
Средний возраст	8,56±1,95		8,35±1,95		9,00±1,83		12,17±1,08		

Примечание: группа 1 – дети с моносенсибилизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсibilизацией nFel d 2 + rFel d 4

Первые три группы (1-3) были сопоставимы по возрастному и половому составу. Шесть детей, включенных в группу 4 были старше 10 лет, в половом составе преобладали мальчики (5/6, 83,3%).

Семейная история аллергических заболеваний при опросе пациентов была выявлена почти у половины исследуемых (34/73, 46,6%). У родителей и ближайших родственников пациентов в I и II поколениях по материнской и отцовской линиям были выявлены такие формы аллергической патологии как бронхиальная астма, аллергический ринит и аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит и экзема, пищевая аллергия (таблица 38).

Таблица 38 – Особенности наследственного анамнеза у пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки

Особенности наследственного анамнеза	Группа 1, n=41		Группа 2, n=20		Группа 3, n=6		Группа 4, n=6	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Наличие аллергических заболеваний в семье	20	48,8	8	40	4	66,7	2	33,3
Аллергические заболевания у матери и родственников по материнской линии	15	36,6	6	30	2	33,3	2	33,3
Аллергические заболевания у отца и родственников по линии отца	5	12,2	2	10	2	33,3	0	0

Примечание: группа 1 – дети с моносенсибилизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсibilизацией nFel d 2 + rFel d 4

Оценка наследственного анамнеза аллергических заболеваний у детей с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными

компонентами кошки показала, что выделенные группы были сопоставимы по данному показателю. Полученные результаты данных наследственного анамнеза сопоставимы с литературными данными [77]. При этом в настоящем исследовании семейная история аллергических заболеваний, в частности по отцовской линии, у пациентов с поливалентной сенсibilизацией молекулярными компонентами аллергенов кошки (группа 3) была выявлена чаще.

При оценке нозологической структуры аллергических заболеваний обращало на себя внимание изолированное течение аллергического ринита у всех детей, сенсibilизированных только к минорными (nFel d 2 + rFel d 4) аллергенами компонентами кошки (группа 4, n=6) (таблица 38).

Таблица 39 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными компонентами аллергенов кошки

Нозологическая структура и тяжесть аллергической патологии	Группа 1, n=41		Группа 2, n=20		Группа 3, n=6		Группа 4, n=6		Достоверность различий, p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
АР	10	24,4	9	45	1	16,7	6	100	p ₁₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,01
АР + БА	17	41,5	7	35	4	66,7	0	0	p ₂₋₃ <0,05
АР + АД	4	9,8	1	5	1	16,7	0	0	p _{1-2, 1-3, 2-3} >0,05
АР + БА + АД	10	24,4	3	15	0	0	0	0	p ₁₋₂ >0,05
SFAR, M±m	10,12±2,31		10,80±2,35		10,33±2,10		16,33±0,90		p ₁₋₄ <0,05
ACT, M±m	21,81±1,95		21,00±1,93		21,55±1,58		-		p _{1-2, 2-3} >0,05
SCORAD, M±m	20,00±3,58		17,50±3,09		-		-		p ₁₋₂ >0,05

Примечание: АР – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит, SFAR – Score for Allergic Rhinitis (Шкала оценки аллергического ринита), ACT – Asthma Control Test (Тест контроля бронхиальной астмы), SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis (Оценка атопического дерматита). Группа 1 – дети с моносенсibilизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсibilизацией nFel d 2 + rFel d 4

Дети, имеющие моносенсибилизацию мажорным аллергеном кошек утероглобином rFel d 1 (группа 1) с равной частотой (10/41, 24,4%) имели изолированное течение аллергического ринита и сочетанное поражение респираторного тракта и кожи. Каждый третий ребенок этой группы имел проявления atopического дерматита. Наибольшая распространенность сочетанной респираторной патологии в форме бронхиальной астмы была выявлена у детей, сенсibilизированных тремя основными клинически значимым молекулярными компонентами аллергенов кошки (группа 3, $p < 0,05$).

Дети, сенсibilизированные двумя минорными аллергенными компонентами кошки (nFel d 2 + rFel d 4, группа 4), не имели проявлений бронхиальной астмы или atopического дерматита. При этом у пациентов данной группы было выявлено среднетяжелое течение аллергического ринита и, соответственно, более высокий уровень баллов по шкале SFAR (Score for allergic rhinitis, Оценка аллергического ринита, $p < 0,05$). Достоверных различий в тяжести течения бронхиальной астмы и atopического дерматита между группами детей выявлено не было.

Более половины включенных в исследование детей (38/73, 52%) отмечали обострение аллергического заболевания в форме риноконъюнктивального и/или бронхообструктивного синдромов (таблица 39). Обращало на себя внимание, что обострение аллергической патологии при контакте с кошками в 1,3 раза чаще отмечали пациенты с сочетанной сенсibilизацией двумя молекулярными компонентами кошачьих аллергенов: rFel d 1 + rFel d 4 (группа 2) либо nFel d 2 + rFel d 4 (группа 4), $p_{1-4} < 0,05$. Все пациенты этих групп (за исключением одного ребенка) отрицали обострение бронхообструктивного синдрома при контакте с животными. Обострение бронхиальной астмы при контакте с аллергенами в большинстве случаев (3/5, 60%) возникали у пациентов с моносенсибилизацией утероглобином rFel d 1 (таблица 40).

Таблица 40 – Формы аллергических реакций при контакте с кошками у пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами аллергенов кошки

Формы аллергических реакций	Группа 1, n=41		Группа 2, n=20		Группа 3, n=6		Группа 4, n=6	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Риноконъюнктивальный синдром	10	24,4*	9	45	2	33,3	4	66,7*
Ринорея	6	14,6	2	10	0	0	0	0
Бронхообструктивный синдром	2	4,9	0	0	1	16,7	0	0
Риноконъюнктивальный + бронхообструктивный синдромы	1	2,4	1	5	0	0	0	0
Всего	19	46,3*	12	60	3	50	4	66,7*

Примечание: группа 1 – дети с моносенсибилизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсibilизацией nFel d 2 + rFel d 4

* - $p_{1-4} < 0,05$

Выявленные тенденции развития аллергических реакций при контакте с кошками у пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами требуют дополнительных исследований с большей мощностью для выявления статистических различий между выделенными группами. Литературные данные о формах аллергических реакций при контакте с кошками у лиц с различным спектром сенсibilизации молекулярными компонентами аллергенов животного недостаточно отображают наличие взаимосвязи между вариантами клинических проявлений и спектром сенсibilизации [49, 192].

Сочетанное течение аллергического ринита и бронхиальной астмы достоверно чаще наблюдалось у детей с поливалентной сенсibilизацией всеми основными клинически значимыми молекулярными компонентами аллергенов кошки (rFel d 1, nFel d 2, rFel d 4). У пациентов с выявленными

аллергенспецифическими IgE-антителами к минорным кошачьим аллергенам (nFel d 2 и rFel d 4) имело место более тяжелое течение аллергического ринита. Полученные результаты могут быть объяснены перекрестной сенсибилизацией между липокалинами и сывороточными альбуминами кошек и других млекопитающих (собак, лошадей, мышей и др.) [20, 62, 112, 166, 185]. И, в целом, сопоставимы с литературными данными об особенностях течения аллергической патологии при сенсибилизации различными молекулярными аллергенными компонентами кошек [172]. При этом в настоящем исследовании не было выявлено различий в форме аллергических реакций при контакте с кошками у детей с различным спектром сенсибилизации.

5.3 – Особенности спектра сенсибилизации основными клинически значимым молекулярными аллергенными компонентами кошки у пациентов с различной экспозицией аллергенов кошки.

Значимых различий в спектре сенсибилизации молекулярными компонентами аллергенов кошки у детей, проживающих в условиях высокой (с домашними питомцами) и низкой (без животных в доме) экспозиции аллергенов кошки, выявлено не было (таблица 41).

Таблица 41 – Спектр сенсибилизации молекулярными компонентами аллергенов кошки при различной экспозиции аллергенов (n=73)

Условия проживания	Группа 1, n=41		Группа 2, n=20		Группа 3, n=6		Группа 4, n=6	
	n	% от группы	n	% от группы	n	% от группы	n	% от группы
Наличие в доме кошки, n=33	20	48,8	8	40	2	33,3	3	50
Отсутствие животных в доме, n=40	21	51,2	12	60	4	66,7	3	50

Примечание: группа 1 – дети с моносенсибилизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсибилизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсибилизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсибилизацией nFel d 2 + rFel d 4

При оценке значения ранней экспозиции аллергенов кошки в формировании сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами животного было выявлено, что первичный контакт в раннем детском возрасте (1-3 года) достоверно чаще приводит к формированию аллергенспецифических IgE-антител.

У детей с моносенсibilизацией мажорным аллергеном кошек утероглобином Fel d 1 наиболее часто первичный контакт с животными был отмечен в возрасте от одного до четырех лет ($p < 0,05$). Сходная тенденция была выявлена в группах пациентов с поливалентной сенсibilизацией тремя основными молекулярными аллергенными компонентами (rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 3) и только минорными (nFel d 2 и rFel d 4, группа 4) аллергенам кошки (таблица 42).

Таблица 42 – Спектр сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки у детей с ранней экспозицией кошачьих аллергенов

Возраст первого контакта с аллергенами кошки	Группа 1, n=41		Группа 2, n=20		Группа 3, n=6		Группа 4, n=6	
	n	% от группы	n	% от группы	n	% от группы	n	% от группы
Пренатальный контакт, n=6	2	4,9	3	15	1	16,7	0	0
Первый год жизни, n=22	12	29,3	8	40	1	16,7	1	16,7
1-3 Года, n=37	24	58,5*	4	20	3	50*	4	66,7*
От 4 лет и старше, n=8	3	7,3	3	15	1	16,7	1	16,7

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с пациентами, впервые контактировавшими с кошками в дошкольном возрасте

Полученные нами результаты взаимосвязи предполагаемого первого контакта с аллергенами кошки и формированием сенсibilизации основными

молекулярными компонентами аллергенов животного может быть связано с этапом социализации детей раннего возраста – выходом в детские коллективы, центры развития и досуга.

5.4 - Характеристика спектра сенсibilизации основными ингаляционными аллергенами у пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки

Уровень абсолютной и относительной эозинофилии в периферической крови обследованных пациентов, а также значение эозинофильного катионного белка в сыворотке крови у пациентов всех групп существенно не различались. Содержание общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови пациентов 3 группы было достоверно более высоким в сравнении с другими выделенными группами (таблица 43).

Таблица 43 – Уровень эозинофилии, эозинофильного катионного белка и общего иммуноглобулина E периферической крови у пациентов с различной экспозицией аллергенов кошки

Определяемые параметры периферической крови		Группа 1, n=41	Группа 2, n=20	Группа 3, n=6	Группа 4, n=6	Достоверность различий, p
Среднее содержание эозинофилов в периферической крови, M±m, кл/мкл		0,40±0,24	0,40±0,28	0,32±0,17	0,53±0,37	P _{1-2, 1-3, 1-4} >0,05
Повышение относительного содержания эозинофилов в периферической крови	n	14	7	0	3	-
	%	34,1	35	0	50	
Средний уровень эозинофильного катионного белка, M±m, нг/мл		22,20±4,41	16,26±4,34	11,42±2,79	35,80±6,63	P _{1-2, 1-3, 1-4} >0,05
Средний уровень общего иммуноглобулина класса E, M±m, ME/мл		493,18±21,44	442,97±19,81	920,17±21,60	211,44±11,80	p ₃₋₄ =0,03

Примечание: группа 1 – дети с моносенсибилизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсibilизацией nFel d 2 + rFel d 4

Более высокое содержание общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови пациентов с выявленной сенсibilизацией тремя основными клинически-значимыми молекулярными компонентами аллергенов кошки (группа 3) является закономерным, так как поливалентная сенсibilизация всегда сопровождается высоким уровнем общего иммуноглобулина Е [189]. Обращает на себя внимание тот факт, что среднее содержание эозинофилов в периферической крови и сывороточный уровень эозинофильного катионного белка пациентов 3 группы были несколько ниже в сравнении с показателями других групп, что может объясняться более выраженным течением воспалительного аллергического процесса с миграцией эозинофилов в ткани органов-мишеней.

При оценке назального секрета значимых различий в уровне эозинофилии или колонизации золотистым стафилококком пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки не выявлено (таблица 44).

Таблица 44 – Характеристика назального секрета у пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки

Параметры назального секрета	Группа 1, n=41		Группа 2, n=20		Группа 3, n=6		Группа 4, n=6	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Staphylococcus aureus	5	12,2	3	15	1	16,7	1	16,7
Эозинофилы, %, M±m	16,54±4,55		17,90±4,33		20,00±4,86		12,00±3,94	
Уровень эозинофилов >10%	17	41,5	11	55	3	50	2	33,3

Примечание: группа 1 – дети с моносенсибилизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсibilизацией nFel d 2 + rFel d 4

Выявленная тенденция к более высокому уровню относительного содержания эозинофилов в назальном секрете у пациентов 3 группы (с выявленными аллерген-специфическими IgE-антителами к трем основным молекулярным аллергенным компонентам кошки) расходится с представленными выше данными о низком уровне эозинофилии в периферической крови. Мы предполагаем, что данное расхождение показателей эозинофилии крови и назального секрета могут быть объяснены явлением хемотаксиса клеток в очаг воспаления [4].

При оценке спектра сенсibilизации пациентов аллергенспецифические IgE-антитела к эпителию и перхоти кошки были выявлены у всех включенных в исследование детей. Средняя концентрация антител была выше в сыворотке крови пациентов с поливалентной сенсibilизацией ко всем трем клинически-значимым молекулярным аллергенным компонентам кошек (группа 3). Эти данные согласуются с высокой концентрацией общего иммуноглобулина E в сыворотке крови этих пациентов. Сенсibilизация перхотью собаки была выявлена у 22% (9/41) пациентов с моносенсibilизацией основным молекулярным аллергеном кошек Fel d 1 (группа 1). Закономерно у пациентов с наличием аллергенспецифических IgE-антител к липокаину Fel d 4 (группы 2 и 4) и сывороточному альбумину Fel d 2 (группы 3 и 4) частота выявления антител к аллергену собаки была выше за счет перекрестной реактивности аллергенов. Доля положительного уровня аллергенспецифических IgE-антител к перхоти собаки составила 50% (10/20 и 3/6) в группах 2 и 3 соответственно. В группе пациентов с сенсibilизацией минорными аллергенами кошки (nFel d 2 + rFel d 4, группа 4) аллергенспецифические IgE-антитела к перхоти собаки были выявлены у всех пациентов. Средний уровень антител был достоверно выше у пациентов с поливалентной сенсibilизацией основными молекулярными аллергенами кошки (группа 3) (таблица 45).

Таблица 45 – Характеристика спектра сенсibilизации основными ингаляционными аллергенами у пациентов с различной сенсibilизацией молекулярными компонентами аллергенов кошки

Выявленные аллергенспецифические IgE-антитела в сыворотке крови	Группа 1, n=41	Группа 2, n=20	Группа 3, n=6	Группа 4, n=6	Достоверность различий, p
Аллергенспецифические IgE-антитела к эпителию и перхоти кошки, М±m, кЕд/л	45,15±6,32	50,71±5,92	72,87±6,54	35,22±5,73	-
Аллергенспецифические IgE-антитела к перхоти собаки, М±m, кЕд/л	3,00±1,89	14,05±4,60	64,27±6,78	6,02±1,98	p ₁₋₃ <0,001, p ₂₋₃ <0,01, p ₃₋₄ <0,05
Аллергенспецифические IgE-антитела к Dermatophagoides farinae, М±m, кЕд/л	8,23±3,08	8,07±3,82	25,4	0	-
Аллергенспецифические IgE-антитела к Dermatophagoides pteronissinus, М±m, кЕд/л	1,45±0,80	6,82±3,28	0	0	-
Аллергенспецифические IgE-антитела к Пыльце березы бородавчатой, М±m, кЕд/л	65,89±6,57	52,43±6,84	100	21,3	-

Примечание: группа 1 – дети с моносенсibilизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсibilизацией nFel d 2 + rFel d 4

Сенсibilизация перхотью собаки была выявлена у 22% (9/41) пациентов с моносенсibilизацией основным молекулярным аллергеном кошек Fel d 1 (группа 1). Закономерно у пациентов с наличием аллергенспецифических IgE-антител к липокаину Fel d 4 (группы 2 и 4) и сывороточному альбумину Fel d 2 (группы 3 и 4) частота выявления антител к аллергену собаки была выше за счет перекрестной реактивности аллергенов. Доля положительного уровня аллергенспецифических IgE-антител к перхоти собаки составила 50% (10/20 и 3/6) в группах 2 и 3 соответственно. В группе пациентов с сенсibilизацией минорными аллергенами кошки (nFel d 2 + rFel d 4, группа 4) аллергенспецифические IgE-антитела к перхоти собаки были выявлены у всех пациентов. Средний

уровень антител был достоверно выше у пациентов с поливалентной сенсibilизацией основными молекулярными аллергенами кошки (группа 3).

Сочетанная сенсibilизация пылью деревьев (береза) была выявлена у 29,3% (12 из 41) пациентов с моносенсibilизацией мажорным аллергеном кошек (группа 1). В группе 2 аллергенспецифические IgE-антитела к пыльце березы были выявлены у 60% (12 из 20) детей (таблица 45). Средняя концентрация выявленных антител была выше в группе 1.

Сенсibilизация аллергенами кошки и клещами домашней пыли была выявлена у 15% (11 из 73) пациентов. При этом наибольшая распространенность (20%; 4 из 20) отмечалась у пациентов с сенсibilизацией утероглобином липокалином кошки (группа 2). У детей с сенсibilизацией минорными аллергенами кошки (группа 4) сенсibilизации клещами домашней пыли выявлено не было (таблица 45).

Таким образом, при оценке спектра сенсibilизации включенных в исследование пациентов была выявлена сочетанная сенсibilизация аллергенами собаки вне зависимости от спектра сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки. Средний уровень аллергенспецифических IgE-антител к эпителию и перхоти кошки, а также перхоти собаки был выше у детей с поливалентной сенсibilизацией тремя основными молекулярными аллергенными компонентами кошки. Сенсibilизация клещами домашней пыли и пылью деревьев была более характерна для пациентов с моносенсibilизацией утероглобином Fel d 1 и сочетанной сенсibilизацией утероглобином и липокалином кошки (Fel d 1 + Fel d 4).

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ,
ИЗЛОЖЕННЫМ В 5 ГЛАВЕ**

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Басс, Е.А. Молекулярная диагностика при аллергии на кошку у детей с аллергическим ринитом / Басс Е.А. // Российский иммунологический журнал. 2019. Т.13 (22), № 2. С.153-155.

2. IgE антитела к молекулярным аллергенным компонентам домашних животных у больных с респираторной аллергией / М.А. Мокроносова, Е.А. Басс, А.М. Бала, Т.М. Желтикова // Российский Аллергологический журнал. 2015. № 2. С.25-28.

3. Мокроносова, М.А. Перекрестная реактивность между животными и пищевыми аллергенами у детей с атопией / М. А. Мокроносова, Е. А. Басс, И. А. Арефьева // Иммунология: Научно-теоретический журнал. 2015. Т.36, № 4. С.231-233.

Публикации в других изданиях:

4. IgE-antibodies to cat's allergens in allergic patients in Russian Federation / E. Bass, A. Tarankin, T. Zheltikova, M. Mokronosova // J. Allergy. 2013. Vol. 68, iss. Suppl. S. 97. P. 574.

5. Sensitizing profile of the pet's molecular allergenic components in patients with respiratory allergy / E. Bass, M. Mokronosova, A. Bala, T. Zheltikova // J. Allergy. 2015. Vol. 70, iss. Suppl. S.101. P. 360.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение домашних животных, в особенности кошек и собак, приводит к наличию значительного уровня аллергенов этих животных в общественных помещениях и увеличению частоты аллергии на кошек и собак в индустриальных странах (Charpin D., 2017). Частота сенсibilизации аллергенами кошек в популяции значительно варьирует и составляет от 6 до 30%. В исследуемых группах пациентов с аллергическими заболеваниями сенсibilизация аллергенами кошки достигает 64% (Collin S.M., 2015; Cullinan P., 2004; Farrokhi S., 2015; Flatin M.-C., 2018; Hon K.L., 2017). В России среди детей с аллергической патологией распространенность сенсibilизации шерстью кошки составляет 25,5 - 32% (Огородова, 2010; М.В.Бочкарева, 2007; Манжос, 2009; Л.М.Беляева, 2008; Козулина И.Е., 2012).

Значение сенсibilизации аллергенами кошки и экспозиции её аллергенов на течение аллергической патологии остается до конца не ясной (Hon K.L., 2017; Lim F.L., 2015; Lombardi E., 2010; Medjo B., 2013; Mendy A., 2018; O'Connor G.T., 2018). Отсутствие единого взгляда на значение сенсibilизации и экспозиции аллергенов кошек повышает актуальность компонентной молекулярной диагностики для оценки прогноза развития заболевания и возможных реакций на аллергены других животных.

На сегодняшний день из различных биологических жидкостей кошки выделено 10 аллергенов, 8 из которых внесены в международную номенклатуру аллергенов. Наибольшую клиническую значимость имеют три молекулярных компонента аллергенов кошки: утероглобин rFel d 1, сывороточный альбумин nFel d 2 и липокалин rFel d 4 (Bonnet B., 2018).

Все вышеизложенное обусловило актуальность проведения нашего исследования.

В исследовании участвовало 228 детей, проживающих на территории Свердловской области и имеющих проявления круглогодичного аллергического ринита. Средний возраст обращения к аллергологу консультативно-диагностической поликлиники ГАУЗ СО Областной детской клинической больницы составил $8,2 \pm 1,9$ лет (от 3 до 16 лет).

Для решения поставленных задач была разработана анкета, включавшая 17 вопросов о паспортных данных, условиях проживания, наличии домашних животных, контактах с кошками, семейной истории аллергической патологии, симптомах аллергического заболевания на момент проведения исследования и вызывающих их триггерных факторах. Также в ходе работы были использованы клинические, инструментально-диагностические, лабораторные и иммунологические методы исследования.

При решении первой задачи по оценке спектра сенсибилизации методами кожных прик-тестов и уровню аллергенспецифических иммуноглобулинов класса E в сыворотке крови было выяснено, что у детей Свердловской области с верифицированным диагнозом круглогодичного аллергического ринита имела место высокая частота поливалентной гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам. По результатам кожного аллергологического тестирования методом прик-тестов сенсибилизация бытовыми аллергенами была выявлена у половины обследованных детей. Четверть пациентов имели поливалентную гиперчувствительность к аллергенам животных. По результатам лабораторного обследования методом иммунофлуоресценции по технологии ImmunoCap[®] у 100% обследованных детей были выявлены аллергенспецифические иммуноглобулины класса E к аллергенам кошки, при этом поливалентная сенсибилизация аллергенами животных была выявлена у каждого 7 ребёнка (рисунок 1).

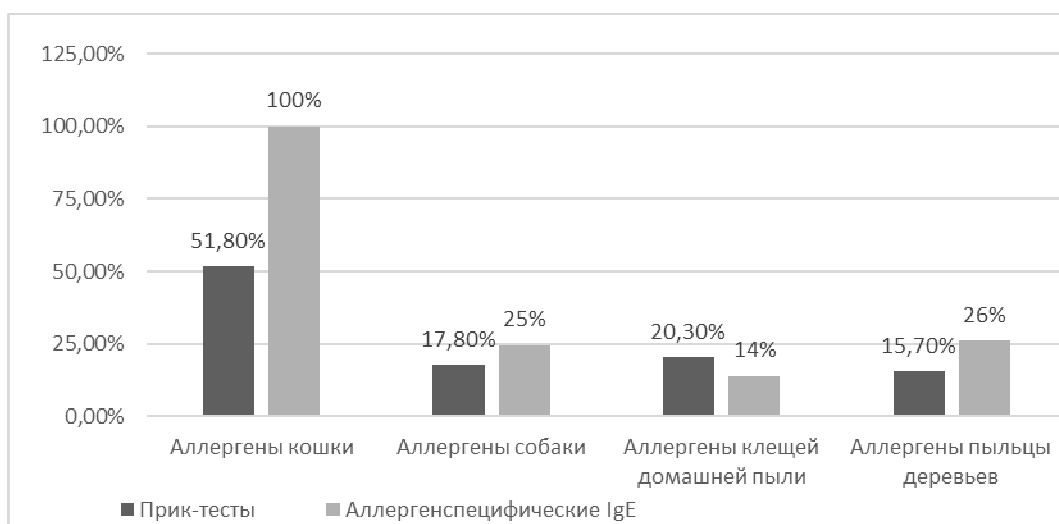


Рисунок 1 – Спектр сенсibilизации детей с круглогодичным аллергическим ринитом к основным ингаляционным аллергенам по результатам кожного и лабораторного аллергологического обследования

Учитывая выявленные отличия в спектре сенсibilизации пациентов при проведении различных методов аллергологического обследования, мы констатировали большую информативную значимость диагностики *in vitro* методом иммунофлуоресценции по технологии ImmunoCap® в сравнении с кожными прик-тестами с водно-солевыми экстрактами аллергенов.

У всех включенных в исследование детей отмечались проявления круглогодичного аллергического ринита. У большинства из них (65,4%, 149/228) было выявлено легкое течение ринита. Среднетяжелое течение аллергического ринита имел каждый 3 ребенок, тяжелое течение наблюдалось только у одного.

Около четверти обследованных пациентов имели изолированное поражение слизистой оболочки полости носа. У части пациентов (11%, n=25) проявления ринита сочетались с конъюнктивальными симптомами, то есть имело место течение аллергического риноконъюнктивита. Сочетанное течение аллергического ринита и бронхиальной астмы было выявлено в 42,1% (n=96) случаях. Каждый четвертый ребенок имел проявления atopического дерматита (рисунок 2).

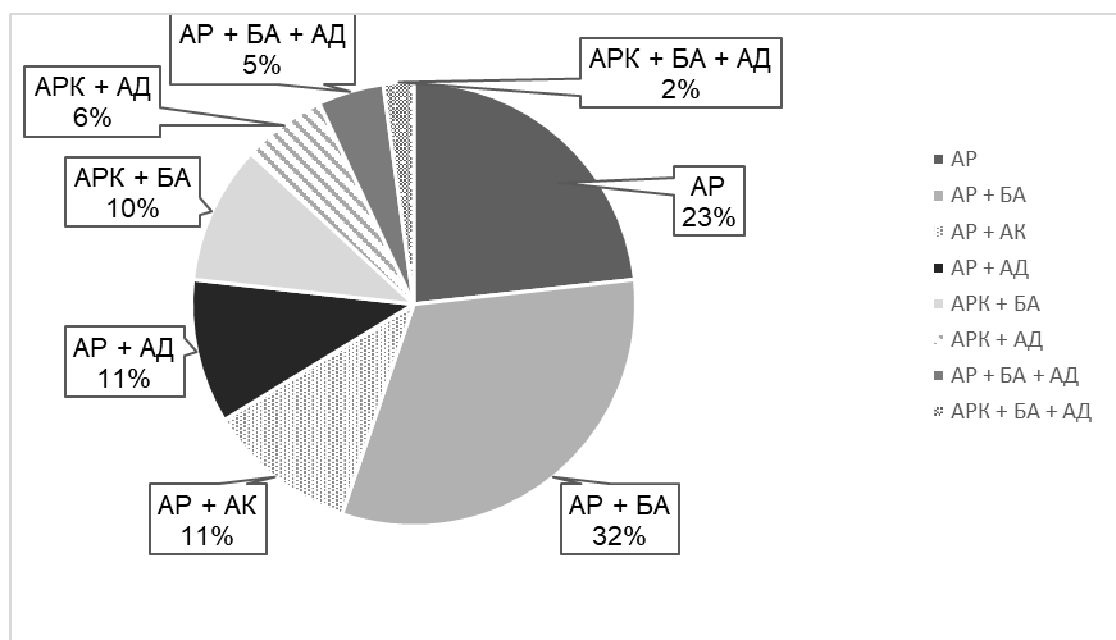


Рисунок 2 – Нозологическая структура аллергической патологии в исследуемой группе

Примечание: АК – аллергический конъюнктивит, АР – аллергический ринит, АРК – аллергический риноконъюнктивит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит

Нами была определена высокая частота сочетанных форм аллергической патологии у исследуемых детей. Преобладали легкие формы течения атопических заболеваний. У детей дошкольного возраста чаще отмечались признаки поражения кожи. При этом нами было отмечено, что наличие аллергических реакций на аллергены кошки достоверно чаще было связано с проявлениями атопического дерматита ($p < 0,05$). Одним из возможных механизмов реализации данного патологического процесса может являться нарушение барьерной функции при мутациях гена филагтрина.

При проведении нашего исследования была выявлена высокая, преимущественно ранняя, экспозиция аллергенов кошки у детей, состоящих на учете с диагнозом аллергического ринита. Нами не было выявлено взаимосвязи между особенностями течения аллергической патологии и возрастом предполагаемого родителями пациентов первого контакта с аллергенами кошки. Полученные результаты могут быть связаны с аэродинамическими свойствами мажорного аллергена кошек *Fel d 1*,

обладающего чрезвычайной устойчивостью в окружающей среде, и, как следствие, значительно более ранней экспозицией данного аллергена, чем возраст первого контакта с животным у всех исследуемых нами детей.

Дети, проживающие в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки (с одним или несколькими животными), в 1,6 раза чаще имели сочетанное аллергическое поражение верхних и нижних дыхательных путей в форме аллергического ринита или риноконъюнктивита и бронхиальной астмы. Пациенты данной группы достоверно чаще имели легкое течение аллергической патологии, клинический контроль над течением бронхиальной астмы был выше. Моноенсибилизация аллергенами кошки была более характерна для пациентов, проживающих совместно с этими животными (рисунок 3).

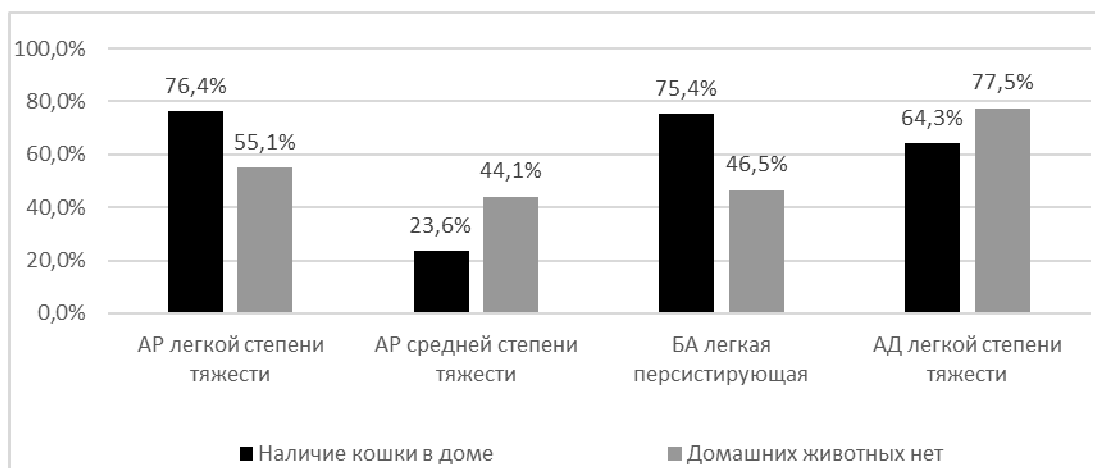


Рисунок 3 – Варианты течения аллергической патологии у пациентов с различным уровнем экспозиции аллергенов кошки

Примечание: АР – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит

Дети, проживающие в условиях предположительно низкой экспозиции аллергенов кошки (без животных), в 2,3 раза чаще имели проявления атопического дерматита. Отсутствие контроля над течением бронхиальной астмы (более частые обострения, высокая потребность в бронхолитических лекарственных средствах короткого действия) в 4,8 раза чаще отмечалось у

пациентов данной группы. У детей, проживающих в условиях низкой экспозиции аллергенов кошки, был выявлен более высокий уровень общего иммуноглобулина класса Е, была характерна поливалентная сенсibilизация аллергенами животных, клещей домашней пыли и пыльцы деревьев. Обращал на себя внимание высокий уровень колонизации полости носа золотистым стафилококком, что отражает инфекционно-аллергический генез патологии у детей данной группы, подтвержденный выявлением титра аллергенспецифических IgE-антител к стафилококковым энтеротоксинам А и В (рисунок 4).

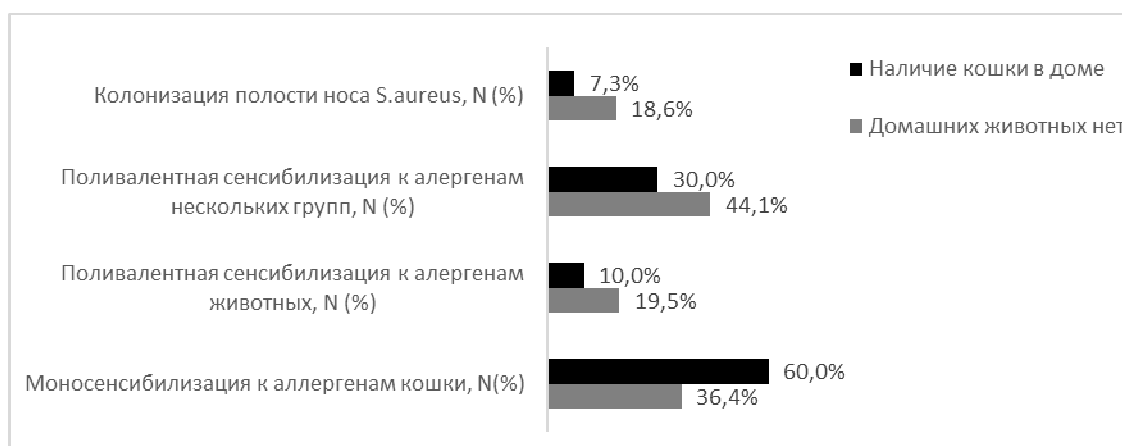


Рисунок 4 – Спектр сенсibilизации и колонизация назальной полости золотистым стафилококком у детей с аллергическим ринитом, проживающих в условиях различной экспозиции аллергенов кошки

При решении задачи по выявлению частоты сенсibilизации основными молекулярными компонентами аллергенов кошки в ходе исследования было выяснено, что у абсолютного большинства детей 3-15 лет (средний возраст $8,84 \pm 1,93$ лет) с верифицированным диагнозом круглогодичного аллергического ринита и наличием аллергенспецифических иммуноглобулинов класса Е к аллергенному экстракту эпителия и перхоти кошки имела место сенсibilизация мажорным аллергеном кошек утероглобином rFel d 1. Чуть менее половины включенных в исследование пациентов (43,8%; 32/73) были сенсibilизированы липокалином rFel d 4,

каждый шестой имел аллергенспецифические иммуноглобулины класса Е к сывороточному альбумину nFel d 2 (рисунок 5).

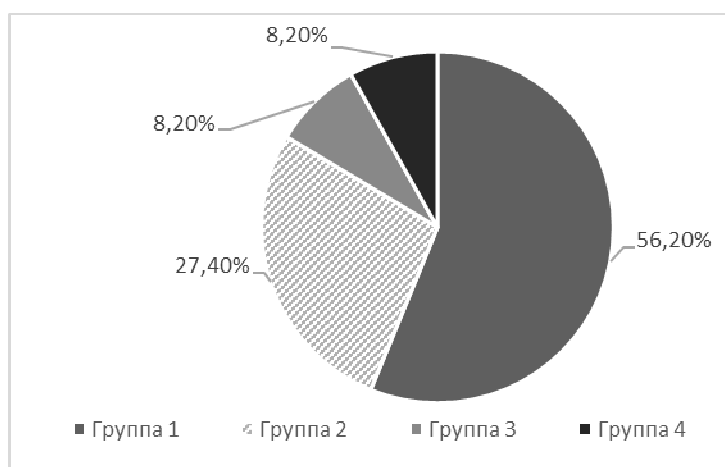


Рисунок 5 – Профиль сенсibilизации к основным молекулярным компонентам аллергенов кошки

Примечание: группа 1 – дети с моносенсибилизацией rFel d 1, группа 2 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + rFel d 4, группа 3 – дети с сенсibilизацией rFel d 1 + nFel d 2 + rFel d 4, группа 4 – дети с сенсibilизацией nFel d 2 + rFel d 4

У всех детей с сенсibilизацией к минорным аллергенным компонентам кошки (сывороточный альбумин nFel d 2 и липокалин rFel d 4) отмечалось изолированное течение аллергического ринита. Течение аллергической патологии по результатам ответов на анкеты SFAR (Score for Allergic Rhinitis, Шкала оценки аллергического ринита) у детей данной группы носило более тяжелый характер в сравнении с пациентами, имеющими другие варианты сенсibilизации. В то же время уровень эозинофилии в назальном секрете у пациентов был ниже. Сочетанное течение аллергического ринита и бронхиальной астмы достоверно чаще отмечалось у детей с поливалентной сенсibilизацией тремя основными клинически значимыми молекулярными компонентами аллергенов кошки. Также в этой группе был выявлен более высокий уровень общего иммуноглобулина Е и концентрация аллергенспецифических иммуноглобулинов класса Е к аллергенным экстрактам аллергенов кошки и собаки (рисунок 6).

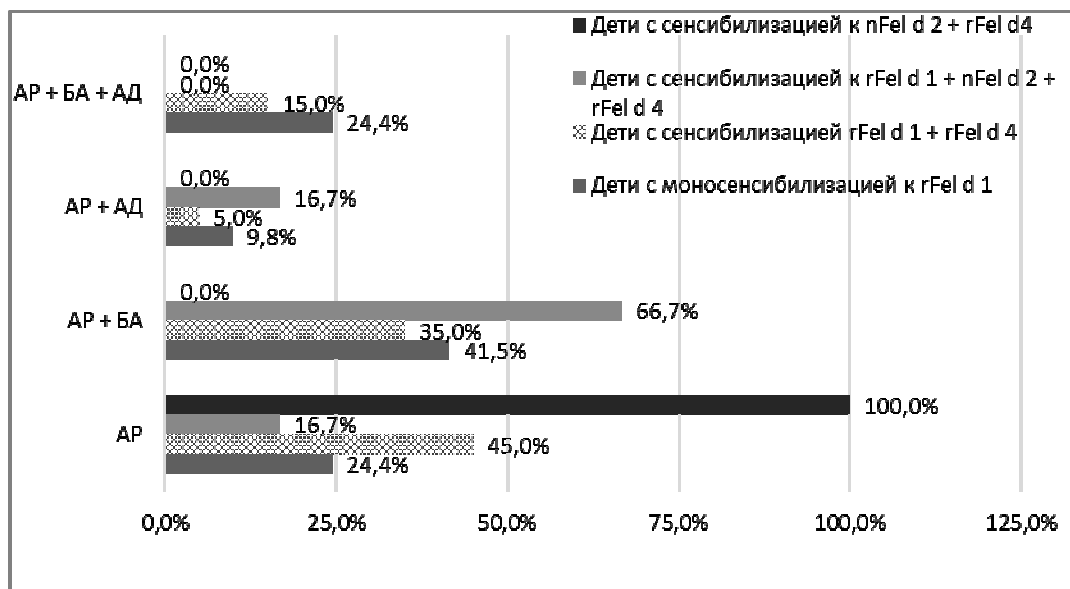


Рисунок 6 - Нозологические варианты течения аллергической патологии у детей с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки

Примечание: AP – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит

Клинические проявления ринита или риноконъюнктивального синдрома при контакте с кошками отмечали более половины включенных в исследование пациентов. Наиболее часто аллергические реакции возникали у детей с сочетанной сенсibilизацией утероглобином rFel d 1 и липокалином rFel d 4, а также у пациентов с сенсibilизацией сывороточным альбумином nFel d 2 и липокалином rFel d 4.

При оценке спектра сенсibilизации включенных в исследование пациентов была выявлена сочетанная сенсibilизация аллергенами собаки вне зависимости от спектра сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки. Средний уровень аллергенспецифических IgE-антител к эпителию и перхоти кошки, а также перхоти собаки был выше у детей с поливалентной сенсibilизацией тремя основными молекулярными аллергенными компонентами кошки. Сенсibilизация клещами домашней пыли и пылью деревьев была более характерна для пациентов с

моносенсибилизацией утероглобином Fel d 1 и сочетанной сенсибилизацией утероглобином и липокалином кошки (Fel d 1 + Fel d 4).

Проведенное исследование выявило высокую частоту сенсибилизации аллергенами животных, в большей степени кошки, у детей с круглогодичным аллергическим ринитом. Были выявлены особенности течения аллергической патологии у пациентов, сенсибилизированных аллергенами кошки, в зависимости от уровня экспозиции аллергенов животного. Дети, проживающие в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки, чаще имели проявления бронхиальной астмы, при этом контроль над течением заболевания в данной группе исследуемых пациентов был выше. Дети, проживающие в условиях низкой экспозиции аллергенов кошки, чаще имели проявления атопического дерматита и более тяжелое, неконтролируемое течение бронхиальной астмы.

Нами были определены основные варианты спектра сенсибилизации молекулярными компонентами аллергенов кошки и их влияние на течение аллергической патологии. В сенсибилизирующем профиле преобладал мажорный аллерген кошки утероглобин rFel d 1, положительный титр IgE-антител к данному аллергену был выявлен более чем у 90% исследуемых пациентов. Моносенсибилизацию аллергеном rFel d 1 имели 56% детей. Сочетанная сенсибилизация утероглобином и кошачьим липокалином отмечалась у 27% детей, по 8% пациентов имели поливалентную сенсибилизацию тремя основными молекулярными компонентами аллергенов кошки и минорными аллергенами nFel d 2 + rFel d 4. На основании этого были разработаны и внедрены в практику рекомендации по проведению аллергологического обследования у детей с круглогодичным аллергическим ринитом, что позволит оптимизировать дальнейшую терапевтическую и элиминационную тактику ведения пациентов.

Полученные результаты позволили сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. По результатам кожных проб методом прик-теста и уровню аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови половина детей имели поливалентную сенсibilизацию ингаляционными аллергенами, превалировала сенсibilизация аллергенами кошки.

2. Кожные пробы методом прик-теста с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов являются менее информативным методом диагностики в сравнении с определением аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови методом иммунофлуоресценции на трехмерной пористой твердой фазе: сенсibilизация аллергенами кошки в 1,9 раза чаще выявлена методом *in vitro* диагностики.

3. Сочетанные формы аллергической патологии имели большинство включенных в исследование пациентов (76,8% от исследуемой группы), легкий вариант течения аллергического ринита преобладал.

4. Клинические проявления риноконъюнктивального и/или бронхообструктивного синдромов при контакте с аллергенами кошки в 1,9 раза чаще имели пациенты с сочетанным течением аллергического ринита и атопического дерматита.

5. Дети, проживающие в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки (с одним или несколькими животными), в 1,6 раза чаще имели сочетанное аллергическое поражение верхних и нижних дыхательных путей в форме аллергического ринита или риноконъюнктивита и бронхиальной астмы.

6. Дети, проживающие в условиях низкой экспозиции аллергенов кошки (без животных), имели смешанный инфекционно-аллергический характер течения аллергической патологии, большую распространенность поражения кожных покровов в форме атопического дерматита и более тяжелое, неконтролируемое течение респираторной патологии.

7. Аллергенспецифические иммуноглобулины класса Е к мажорному аллергену кошек утероглобину rFel d 1 имели более 90% пациентов, сенсibilизированных к липокалином rFel d 4 - 43,8%, сывороточным альбумином nFel d 2 -16,4% исследуемых детей.

8. Все дети, сенсibilизированные исключительно минорными аллергенными компонентами кошки (сывороточный альбумин nFel d 2 и липокалин rFel d 4), имели изолированное течение аллергического ринита, сочетанное течение аллергического ринита и бронхиальной астмы было характерно для лиц с поливалентной сенсibilизацией тремя основными клинически значимым молекулярным компонентам аллергенов кошки (rFel d 1, nFel d 2, rFel d 4).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с аллергическим ринитом для определения диагностически значимого спектра аллергенов аллергологическое обследование следует начинать с выявления аллергенспецифических иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови методом иммунофлуоресценции на трехмерной пористой твердой фазе.

2. Всем детям с аллергическим ринитом, даже при отсутствии жалоб и анамнестических данных, для определения спектра сенсibilизации с последующей оценкой прогноза течения болезни необходимо включать в исследование аллергены животного происхождения - эпителий и перхоть кошки, перхоть собаки.

3. Пациентам с выявленной сенсibilизацией аллергенным экстрактом эпителия и перхоти кошки следует оценивать спектр сенсibilизации основными молекулярными компонентами аллергенов кошки (rFel d 1, nFel d 2, rFel d 4) для определения прогноза течения аллергической патологии и последующего решения о выборе и целесообразности метода аллергенспецифической иммунотерапии.

4. Пациентам с аллергическим ринитом, проживающим без животных, необходимо определение этиологического спектра инфекционных аллергенов и их последующая санация.

5. Выявленная сенсibilизация аллергенами кошки у пациентов с легким течением респираторной аллергической патологии и отсутствием обострения при контакте с животными не должна являться основанием для элиминации кошки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит у детей: клин. рек.: [электр. ресурс] / Союз педиатров России. – Москва, 2016. URL: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf.
2. Выявление преимущественного спектра сенсibilизации к аллергенам у пациентов г. Ярославля / И.М. Воронцова, [и др.] // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. 2018. № 1. С. 35–39.
3. Горячкина, Л.А. Клиническая аллергология и иммунология / Л.А. Горячкина, К.П. Кашкина. – Москва : Миклош, 2009. – 432 с.
4. Луценко, М.Т. Морфологические исследования клеток периферической крови у больных с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2000. № 7. С. 7-20.
5. Маркелова, Т.Н. Особенности показателей качества жизни и уровень контроля заболевания у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Аспирантский Вестник Поволжья. 2010. № 7–8. С. 118–120.
6. Мачарадзе, Д.Ш. Аллергия к домашним животным: особенности диагностики и лечения / Д.Ш. Мачарадзе, В.Д. Беридзе // Лечащий врач: [электр. ресурс]. 2009. № 11:42. | URL: <https://www.lvrach.ru/2009/11/11180909>.
7. Микрофлора верхних дыхательных путей больных аллергией: (методы выделения и идентификации) / А.П. Батуро, [и др.]; ГЦ «НИИ вакцин и сывороток» им. И.И.Мечникова РАМН, ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Росздрава. – Москва, 2006. – 27 с.
8. Ненартович И.А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т.16, №2. С. 7-14.
9. Овсянников, Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей // Медицинский Совет. 2017. № 1. С. 100–106.

10. Особенности диагностики аллергии у детей / Л.С. Намазова-Баранова, [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. № 72 (1). С. 33-41.

11. Печкуров, Д.В. Глистные инвазии у детей: клиническое значение, диагностика и лечение / Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева // Русский медицинский журнал. 2014. №3. С. 242-243.

12. РАДАР. Аллергический ринит у детей : рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – Москва : Оригинал-макет, 2015. – 80 с.

13. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсibilизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование / Н.В. Шахова, [и др.]. // Российский вестник перинатологии и педиатрии: [электр. ресурс]. URL: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/827> (дата обращения: 01.04.2019).

14. Смирнов, В.В. Особенности стандартизации экстрактов аллергенов, как иммунобиологических препаратов, применяемых при диагностике и лечении аллергических заболеваний / В.В. Смирнов, Д.О. Боков // Молодой ученый. 2014. № 61. С. 296–304.

15. Смирнова, О.Н. Особенности периферической крови у детей с аллергическими заболеваниями Ставропольского края и республики Дагестан / О.Н. Смирнова, А.А. Смирнов, С.А. Егорова // Современные проблемы науки и образования (науч. журн.): [электр. ресурс]. 2016. № 3. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24758>.

16. Современные особенности бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / Ю.Л. Мизерницкий, [и др.] // Научно-Медицинский Вестник Центрального Черноземья. 2002. № 10. С. 43–46.

17. Эксфолиативный цитологический анализ в дифференциальной диагностике заболеваний ЛОР-органов: Усовершенствованная медицинская

технология / сост. П.Г. Протасов, [и др.]; ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Росздрава; лаборатория пульмонологии отдела клинической медицины Науч.-исслед. мед. стоматол. ин-та ГОУ ВПО «Моск. гос. медико-стоматолог. ун-т» Минздрава России. – Москва, 2006. – 26 с.: 5 с. ил. эл.

18. Эпидемиология аллергического ринита у детей г. Томска и сельской местности Томской области / Л.М. Огородова, [и др.] // Вестник Оториноларингологии. 2010. № 3. С. 19–23.

19. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren / A. Bjerg, [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2015. № 6 (26). P. 557–563.

20. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family / M. Chruszcz, [et al.] // *PLoS ONE*. 2018. № 11 (13). [электр. ресурс]. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208276>.

21. A 10-year retrospective study of alternative aeroallergens sensitization spectrum in urban children with allergic rhinitis / L.-F. Yang, [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018. (14). P. 409–416.

22. A role for IL-10-mediated HLA-DR7-restricted T cell-dependent events in development of the modified Th2 response to cat allergen / A.J. Reefer, [et al.] // *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2004. № 5 (172). P. 2763–2772.

23. Aburuz, S. Skin prick test reactivity to aeroallergens in Jordanian allergic rhinitis patients / S. Aburuz, N. Bulatova, M. Tawalbeh // *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2011. № 07 (17). P. 604–610.

24. Age-Dependent Increase of IgE-Binding and FcεRI Expression on Circulating Basophils in Children / Wada T. [et al.] // *Pediatric Research*. 1999. № 5 (46). P. 603.

25. Agrup, G. Contact urticaria in laboratory technicians working with animals / G. Agrup, L. Sjöstedt // *Acta Dermato-Venereologica*. 1985. № 2 (65). P. 111–115.
26. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d I / C.M. Luczynska, [et al.] // *The American Review of Respiratory Disease*. 1990. № 2 (141). P. 361–367.
27. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? / R.B. Gore, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003. № 6 (33). P. 765–769.
28. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years / J.E. Brussee, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. № 5 (115). P. 946–952.
29. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates / J. Heinrich, [et al.] // *The European Respiratory Journal*. 2002. № 3 (20). P. 617–623.
30. Allergens as immunomodulatory proteins: the cat dander protein Fel d 1 enhances TLR activation by lipid ligands / J. Herre, [et al.] // *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2013. № 4 (191). P. 1529–1535.
31. Allergens in urban schools and homes of children with asthma / P. Permaul, [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2012. № 6 (23). P. 543–549.
32. Allergic conjunctivitis related to cat and dog dander / D. Almaliotis, [et al.] // *Acta Ophthalmologica: [электр. ресурс]*. 2013. № s252 (91). URL: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2013.3674.x>.

33. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels / C. Hilger, [et al.] // *Allergy*. 1997. № 2 (52). P. 179–187.
34. Allergic sensitization owing to «second-hand» cat exposure in schools / B.R. Ritz, [et al.] // *Allergy*. 2002. № 4 (57). P. 357–361.
35. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study / G. Liccardi, [et al.] // *Clin Mol Allergy: [электр. ресурс]*. 2018. № 16:3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796344/>.
36. Allergy gap between Finnish and Russian Karelia on increase / T. Laatikainen, [et al.] // *Allergy*. 2011. № 7 (66). P. 886–892.
37. Allergy sensitization and asthma among 13-14 year old school children in Nigeria / O. Oluwole, [et al.] // *African Health Sciences*. 2013. № 1 (13). P. 144–153.
38. Amino acid sequence of Fel dI, the major allergen of the domestic cat: protein sequence analysis and cDNA cloning / J.P. Morgenstern, [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991. № 21 (88). P. 9690–9694.
39. Antigenic analysis of household dust samples / R.A. Wood, [et al.] // *The American Review of Respiratory Disease*. 1988. № 2 (137). P. 358–363.
40. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen / B. Bonnet, [et al.] // *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. (14). P. 14.
41. Apelberg, B.J. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms / B.J. Apelberg, Y.Aoki, J.J. Jaakkola // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001. № 3 (107). P. 455–460.
42. Association between atopic sensitization and asthma and bronchial hyperresponsiveness in Swedish adults: Pets, and not mites, are the most important

allergens / P. Plaschke, [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1999. № 1 (104). P. 58–65.

43. Association between pet-keeping and asthma in school children / B. Medjo, [et al.] // Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society. 2013. № 2 (55). P. 133–137.

44. Association Between Pet Ownership and the Sensitization to Pet Allergens in Adults With Various Allergic Diseases / Y.-B. Park, [et al.] // Allergy, Asthma & Immunology Research. 2013. № 5 (5). P. 295–300.

45. Asthma, Airway Symptoms and Rhinitis in Office Workers in Malaysia: Associations with House Dust Mite (HDM) Allergy, Cat Allergy and Levels of House Dust Mite Allergens in Office Dust / F.L. Lim, [et al.] // PloS One: [электр. ресурс]. 2015. № 4 (10). P. e0124905. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124905>.

46. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency / M.S.H. Al-Mousawi, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004. № 6 (114). P. 1389–1394.

47. Bufford, J.D. Early exposure to pets: Good or bad? / J.D. Bufford, J.E. Gern // Current Allergy and Asthma Reports. 2007. № 5 (7). P. 375–382.

48. Cat antigen in homes with and without cats may induce allergic symptoms / M.E. Bollinger, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1996. № 4 (97). P. 907–914.

49. Cat exposure in early life decreases asthma risk from the 17q21 high-risk variant / J. Stokholm, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. № 5 (141). P. 1598–1606.

50. Cat IgA, representative of new carbohydrate cross-reactive allergens / J. Adédoyin, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007. № 3 (119). P. 640–645.

51. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort / M.S. Perzanowski, [et

al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008. № 4 (121). P. 1047–1052.

52. Cat ownership is associated with increased asthma prevalence and dog ownership with decreased spirometry values / C.S. Simoneti, [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research: [электр. ресурс]. 2018. № 12 (51). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6207287/pdf/1414-431X-bjmr-51-12-e7558.pdf>.

53. Cat sensitization according to cat window of exposure in adult asthmatics / M.-P. Oryszczyn, [et al.] // Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2009. № 10 (39). P. 1515–1521.

54. Cats and dogs and the risk of atopy in childhood and adulthood / P.J. Mandhane, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009. № 4 (124). P. 745-750.e4.

55. Changes in cat specific IgE and IgG antibodies with decreased cat exposure / E.A. Erwin, [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2014. № 6 (112). P. 545-550.e1.

56. Changes in IgE sensitization and total IgE levels over 20 years of follow-up / A.F.S. Amaral, [et al.] // J Allergy Clin Immunol. 2016. №137 (6). P. 1788-1795.

57. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group / J. Bousquet, [et al.] // Clin Exp Allergy. 2005. №35 (6). P. 728-732.

58. Chromosome 12q24.3 controls sensitization to cat allergen in patients with asthma from Siberia, Russia / E.S. Gusareva, [et al.] // Immunology Letters. 2009. № 1 (125). P. 1–6.

59. Climate and Allergic Sensitization to Airborne Allergens in the General Population: Data from the French Six Cities Study / D. Charpin, [et al.] // International Archives of Allergy and Immunology. 2017. № 4 (172). P. 236–241.

60. Commins, S.P. Tick bites and red meat allergy / S.P. Commins, T.A.E. Platts-Mills // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013. № 4 (13). P. 354–359.
61. Common aeroallergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in southwestern part of Iran: based on skin prick test reactivity / S. Farrokhi, [et al.] // *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*. 2015. № 2 (14). P. 133–138.
62. Crystal structure of the dog allergen Can f 6 and structure-based implications of its cross-reactivity with the cat allergen Fel d 4 / K. Yamamoto, [et al.] // *Scientific Reports: [электр. ресурс]*. 2019. (9). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-38134-w>.
63. Crystallization and preliminary crystallographic data of a Fel d 1 (1+2) construct corresponding to the major allergen from cat / L. Kaiser, [et al.] // *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*. 2005. № Pt 2 (61). P. 232–234.
64. Current mite, cat, and dog allergen exposure, pet ownership, and sensitization to inhalant allergens in adults / A. Custovic, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003. № 2 (111). P. 402–407.
65. De Amici, M. The Age Impact on Serum Total and Allergen-Specific IgE / M. De Amici, G. Ciprandi // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2013. № 3 (5). P. 170–174.
66. Delayed Anaphylaxis Involving IgE to Galactose-alpha-1,3-galactose / T.A.E. Platts-Mills, [et al.] // *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015. № 4 (15). P. 12.
67. Detection of IgE Reactivity to a Handful of Allergen Molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence / M. Wikman, [et al.] // *EBioMedicine*. 2017. №26. P. 91-99.

68. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes / A. Custovic, [et al.] // *Thorax*. 1998. № 1 (53). P. 33–38.

69. Do central vacuum cleaners produce less indoor airborne dust or airborne cat allergen, during and after vacuuming, compared with regular vacuum cleaners? / R.T. van Strien, [et al.] // *Indoor Air*. 2004. № 3 (14). P. 174–177.

70. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? / B. Hesselmar, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1999. № 5 (29). P. 611–617.

71. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? / B. Leynaert, [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001. № 10 Pt 1 (164). P. 1829–1834.

72. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts / K.C. Lødrup Carlsen, [et al.] // *PloS One: [электр. ресурс]*. 2012. № 8 (7). P. e43214. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043214>.

73. [Does the presence of a pet at home influence the prevalence of asthma and rhinitis?] / H. Prodanovic, [et al.] // *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2002. № 6 (19). P. 735–740.

74. Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing / S.J. Arbes, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004. № 1 (114). P. 111–117.

75. Drouet, M. [The pork-cat syndrome: effect of sensitization to cats on sensitization to pork meat. Apropos of a case] / M. Drouet, M.G. Lauret, A. Sabbah // *Allergie Et Immunologie*. 1994. № 8 (26). P. 305–306.

76. Duff, A.L. Allergens and asthma / A.L. Duff, T.A. Platts-Mills // *Pediatric Clinics of North America*. 1992. № 6 (39). P. 1277–1291.

77. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study / P. Cullinan, [et al.] // *Thorax*. 2004. № 10 (59). P. 855–861.

78. Early childhood risk factors for sensitization at school age / J. Kuehr, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1992. № 3 Pt 1 (90). P. 358–363.

79. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children / G. Anyo, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002. № 3 (32). P. 361–366.

80. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children / G.T. O'Connor, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. № 4 (141). P. 1468–1475.

81. Eczema and sensitization to common allergens in the United States: a multiethnic, population-based study / T. Fu, [et al.] // *Pediatric Dermatology*. 2014. № 1 (31). P. 21–26.

82. Effectiveness of an educational program for children and their families on asthma control treatment adherence / D. Koumpagioti, [et al.] // *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*: [электр. pecып]. 2019. P. 1–7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30905211>.

83. Effectiveness of vacuum-cleaning in removing Fel d 1 allergen from cotton fabrics exposed to cats / G. Liccardi, [et al.] // *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2007. № 5 (39). P. 167–169.

84. Effects of Early Life Exposure to Allergens and Bacteria on Recurrent Wheeze and Atopy in Urban Children / S.V. Lynch, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. № 3 (134). P. 593-601.e12.

85. Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-yr-old children. The SIDRIA-2 study / E. Lombardi, [et al.]

// *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2010. № 2 Pt 1 (21). P. 268–276.

86. Environmental allergens and asthma in urban elementary schools / S. Amr [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003. № 1 (90). P. 34–40.

87. Environmental risk factors related to the incidence of wheeze and asthma in adolescence / L. Hedman, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015. № 1 (45). P. 184–191.

88. Endotoxin, cat, and house dust mite allergens in electrostatic cloths and bedroom dust / G.A. Kristono, [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2019. № 1 (16). P. 89–96.

89. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children / E. Lannerö, [et al.] // *Thorax*. 2008. № 2 (63). P. 172–176.

90. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1 / D.B. Avner, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1997. № 3 (100). P. 307–312.

91. Evolution of IgE responses to multiple allergen components throughout childhood / R. Howard, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. № 4 (142). P. 1322–1330.

92. Eosinophil cationic protein in children with respiratory allergies – When is it useful? / I. Pavic, [et al.] // *European Respiratory Journal*. 2011. № Suppl 55 (38). P. 4279.

93. Exposure and Sensitization to Pets Modify Endotoxin Association with Asthma and Wheeze / A. Mendy, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2018. № 6 (6). P. 2006-2013.e4.

94. Exposure to an abundance of cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in Swedish farming households / S. Parvaneh, [et al.] // *Allergy*. 1999. № 3 (54). P. 229–234.

95. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema / B.A. Brunekreef, [et al.] // *Epidemiology*. 2012. № 5 (23). P. 742–750.

96. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study / U. Gehring, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001. № 5 (108). P. 847–854.

97. Exposure to «farming» and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis / B.E. Campbell, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015. № 4 (45). C. 744–757.

98. Exposure to indoor allergens in day-care facilities: results from 2 North Carolina counties / S.J. Arbes, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. № 1 (116). P. 133–139.

99. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma / P.M. Salo, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. № 3 (121). P. 678-684.e2.

100. Farm Exposure and Atopy in Men and Women: The Saskatchewan Rural Health Study / D.C. Rennie, [et al.] // *Journal of Agromedicine*. 2015. № 3 (20). P. 302–309.

101. Factors that predict remission of infant atopic dermatitis: a systematic review / L. von Kobyletzki, [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. 2015. № 4 (95). P. 389–394.

102. Feasibility of using subject-collected dust samples in epidemiologic and clinical studies of indoor allergens / S.J. Arbes, [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. 2005. № 6 (113). P. 665–669.

103. Fel d 4, a cat lipocalin allergen / W. Smith, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004. № 11 (34). P. 1732–1738.

104. Galactose- α -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children / J.L. Kennedy, [et al.] // *Pediatrics*. 2013. № 5 (131). P. e1545-1552.

105. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure / H. Bisgaard, [et al.] // *PLoS medicine*. 2008. № 6 (5). P. e131.

106. GINA Global Initiative for Asthma // <http://www.ginasthma.org>. Accessed on July 2019.

107. Health impacts of second-hand exposure to cat allergen Fel d 1 in infants / A. Heissenhuber, [et al.] // *Allergy*. 2003. № 2 (58). P. 154–157.

108. Household characteristics and allergen and endotoxin levels in Aleppo, Syrian Arab Republic / W. Al Ali [et al.] // *Eastern Mediterranean Health Journal = La Revue De Sante De La Mediterranee Orientale = Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. 2010. № 7 (16). P. 717–724.

109. Household mold and dust allergens: exposure, sensitization and childhood asthma morbidity / J.F. Gent, [et al.] // *Environmental Research*. 2012. (118). P. 86–93.

110. Hypoallergenic derivatives of Fel d 1 obtained by rational reassembly for allergy vaccination and tolerance induction / M. Curin, [et al.] // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014. № 6 (44). P. 882–894.

111. IgE and IgG binding patterns and T-cell recognition of Fel d 1 and non-Fel d 1 cat allergens / B.J. Hales, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2013. № 6 (1). P. 656-665.e1–5.

112. Immune Responses to Inhalant Mammalian Allergens / F. Hentges, [et al.] // *Frontiers in Immunology: [электр. ресурс]*. 2014. (5). URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033121/pdf/fimmu-05-00234.pdf>.

113. Impaired allergy diagnostics among parasite-infected patients caused by IgE antibodies to the carbohydrate epitope galactose- α 1,3-galactose / K. Arkeštål, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011. № 4 (127). P. 1024–1028.

114. Indoor allergen exposure in primary school classrooms in New Zealand / R. Siebers, [et al.] // *The New Zealand Medical Journal*. 2019. № 1495 (132). P. 42–47.

115. Indoor allergen exposure, sensitization, and development of asthma in a high-risk birth cohort / C. Carlsten, [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2010. № 4 Pt 2 (21). P. 740-746.

116. Investigation into the α -Gal Syndrome: Characteristics of 261 Children and Adults Reporting Red Meat Allergy / J.M. Wilson, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2019. №7 (7). P. 2348-2358.

117. Is There a Threshold Concentration of Cat Allergen Exposure on Respiratory Symptoms in Adults? / C.-M. Chen, [et al.] // *PLoS ONE: [электр. пецып]*. 2015. № 6 (10). URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0127457>.

118. Liu A.H. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002. № 3 (109). P. 379–392.

119. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years / G. Wegienka, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011. № 7 (41). P. 979–986.

120. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in

childhood-report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90) / S. Lau, [et al.] // *Allergy*. 2005. № 6 (60). P. 766–773.

121. Long-term effects of allergen sensitization and exposure in adult asthma: a prospective study / S.J. Fowler, [et al.] // *The World Allergy Organization Journal*. 2009. № 5 (2). P. 83–90.

122. Low incidence and high remission of allergic sensitization among adults / K. Warm, [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. № 1 (129). P. 136–142.

123. Maeda, Y. Anaphylaxis after a cat bite / Y. Maeda, K. Akiyama // *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*. 2012. № 3 (61). P. 511–512.

124. Major cat allergen (Fel d I) levels in the homes of patients with asthma and their relationship to sensitization to cat dander / S. Quirce, [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1995. № 4 (75). P. 325–330.

125. Major increase in allergic sensitization in school children from 1996 to 2006 in Northern Sweden / E. Rönmark, [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009. № 2 (124). P. 357–6415.

126. Mechanisms of tolerance to inhalant allergens: the relevance of a modified Th2 response to allergens from domestic animals / T.A.E. Platts-Mills, [et al.] // *Springer Seminars in Immunopathology*. 2004. № 3–4 (25). P. 271–279.

127. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization / G. D'Amato, [et al.] // *The World Allergy Organization Journal*. 2015. № 1 (8). P. 1–52.

128. Microarrayed dog, cat, and horse allergens show weak correlation between allergen-specific IgE and IgG responses / M. Curin, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. № 3 (133). P. 918-921.e6.

129. Molecular cloning, expression and modelling of cat allergen, cystatin (Fel d 3), a cysteine protease inhibitor / K. Ichikawa, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001. № 8 (31). P. 1279–1286.

130. Multiplex component-based allergen microarray in recent clinical studies / A. Patelis, [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. 2016. № 8 (46). P. 1022–1032.

131. Murray, A.B. The accuracy of features in the clinical history for predicting atopic sensitization to airborne allergens in children / A.B. Murray, R.A. Milner // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1995. № 5, pt. 1 (96). P. 588–596.

132. Nasal Colonization with *S. aureus* is Associated with Allergic Sensitization in Children with Chronic Rhinitis / G.T. Coscia, [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: [электр. ресурс]*. 2018. № 2 (141). P. AB280. URL: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)32792-6/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)32792-6/abstract).

133. Nasal exposure to Staphylococcal enterotoxin enhances the development of allergic rhinitis in mice / M. Okano, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005. № 4 (35). P. 506–514.

134. Niesler, A. Cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergen levels in cars, dwellings and schools / A. Niesler, G. Ścigała, B. Łudzeń-Izbińska // *Aerobiologia*. 2016. № 3 (32). P. 571–580.

135. Our experience with atopy patch tests with aeroallergens / J. Celakovská, [et al.] // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2013. № 1 (56). P. 14–18.

136. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study) / M.M. Hagendorens, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005. № 6 (35). P. 733–740.

137. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion / B. Hesselmar, [et al.] // PLoS ONE: [электр. ресурс]. 2018. № 12 (13). URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208472>.

138. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort / S.M. Collin, [et al.] // Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2015. № 1 (45). P. 200–210.

139. Pets in the home and the development of pet allergy in adulthood. The Copenhagen Allergy Study / A. Linneberg, [et al.] // Allergy. 2003. № 1 (58). P. 21–26.

140. Pork-cat syndrome as a cause of occupational asthma / A. Alvarez-Perea, [et al.] // Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. 2014. № 3 (24). P. 209–211.

141. Pork-cat syndrome revealed after surgery: Anaphylaxis to bovine serum albumin tissue adhesive / P. Dewachter, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice. 2019. № 7 (7). P. 2450-2452.

142. Predictors of cat allergen (Fel d 1) in house dust of German homes with/without cats / B. Fahlbusch, [et al.] // Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2002. № 1 (12). P. 12–20.

143. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis / C. Roudit, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. № 1 (127). P. 179–185, 185.e1.

144. Prenatal exposure to household pets influences fetal immunoglobulin E production / N. Aichbaumik, [et al.] // Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2008. № 11 (38). P. 1787–1794.

145. Prenatal exposure to mite and pet allergens and total serum IgE at birth in high-risk children / H.J. Schönberger, [et al.] // Pediatric Allergy and

Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2005. № 1 (16). P. 27–31.

146. Prevalence of allergen sensitization among patients with allergic diseases in Guangzhou, Southern China: a four-year observational study / B. Sun, [et al.] // *Multidisciplinary Respiratory Medicine: [электр. ресурс]*. 2014. № 1 (9: 2). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898259/pdf/2049-6958-9-2.pdf>.

147. Prevalence of allergen sensitization, most important allergens and factors associated with atopy in children / R. Baldacara, [et al.] // *São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2013. (131). P. 301–8.

148. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany / D. Nowak, [et al.] // *European Respiratory Journal*. 1996. № 12 (9). P. 2541–2552.

149. Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in in vitro diagnostics for cat allergy / R. van Ree, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999. № 6 (104). P. 1223–1230.

150. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy / N. Nicolaou, [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011. № 3 (127). P. 684–685.

151. Recognition of the Major Cat Allergen Fel d 1 through the Cysteine-rich Domain of the Mannose Receptor Determines Its Allergenicity / M. Emara, [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. 2011. № 15 (286). P. 13033–13040.

152. Relevance of Cat and Dog Sensitization by Skin Prick Testing in Childhood Eczema and Asthma / K.L. Hon, [et al.] // *Current Pediatric Reviews*. 2017. № 2 (13). P. 120–125.

153. Removal of cat major allergen (Fel d I) from futon (Japanese bedding) with a home washing machine / M. Hashimoto, [et al.] // *The Journal of Veterinary Medical Science*. 1994. № 3 (56). P. 597–598.

154. Risk factors for new-onset cat sensitization among adults: a population-based international cohort study / M. Olivieri, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. № 2 (129). P. 420–425.

155. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. European Community Respiratory Health Survey / H.P. Roost, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999. № 5 (104). P. 941–947.

156. Role of *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization in Atopic Dermatitis in Infants: The Generation R Study / A. Lebon, [et al.] // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2009. № 8 (163). P. 745–749.

157. Salo, P.M. Does exposure to cats and dogs decrease the risk of allergic sensitization and disease? / P.M. Salo, D.C. Zeldin // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. № 4 (124). P. 751–752.

158. Savi, E. Cat-pork syndrome: a case report with a three years follow-up / E. Savi, A. Rossi, C. Incorvaia // *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2006. № 10 (38). P. 366–368.

159. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes / C. Almqvist, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999. № 6 (103). P. 1012–1017.

160. Sensitization and Exposure to Pets: The Effect on Asthma Morbidity in the US Population / P.J. Gerden, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. № 6 (1). P. 101-107.

161. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study / T. Platts-Mills, [et al.] // *Lancet* (London, England). 2001. № 9258 (357). P. 752–756.

162. Sensitisation profile to airborne allergens of patients followed for asthma in Cotonou, Benin. A cross-sectional study using prick-tests / G. Agodokpessi, [et al.] // *Revue des maladies respiratoires*. 2015. № 9 (32). P. 930–935.

163. Sensitization to cat allergens in non-cat owner patients with respiratory allergy / O. Gulbahar, [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003. № 6 (90). P. 635–639.

164. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis / J.A. Wisniewski, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013. № 10 (43). P. 1160–1170.

165. Sensitization to minor cat allergen components is associated with type-2 biomarkers in young asthmatics / N. Tsolakis, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2018. № 9 (48). P. 1186–1194.

166. 6th International Symposium on Molecular Allergology (ISMA) / C. Hilger, [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. 2016. № Suppl 2 (6). P. 1–34.

167. Shah, R. Chapter 1: an overview of allergens / R. Shah, L.C. Grammer // *Allergy and Asthma Proceedings*. 2012. (33 Suppl 1). P. 2–5.

168. Simpson, A. Effect of household pet ownership on infant immune response and subsequent sensitization // *Journal of Asthma and Allergy*. 2010. (3). P. 131–137.

169. Small, P. Allergic rhinitis / P. Small, P.K. Keith, H. Kim // *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology : [электр. ресурс]*. 2018. № Suppl 2 (14). URL: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0280-7>.

170. Staphylococcus aureus Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis / Y.C. Kim, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. № 7 (2). P. 606-615.

171. Steinke J.W. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots / J.W.Steinke, T.A.E. Platts-Mills, S.P. Commins // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. № 3 (135). P. 589–596; quiz 597.

172. Sterner T. [et al.] IgE sensitization in a cohort of adolescents in southern Sweden and its relation to allergic symptoms // *Clinical and Molecular Allergy: CMA: [электр. ресурс]*. 2019. (17: 6). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6444864/pdf/12948_2019_Article_110.pdf.

173. Symptoms of allergic rhinitis in Parakou, Benin: Prevalence, severity and associated factors / M.-C. Flatin, [et al.] // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2018. № 1 (135). P. 33–36.

174. Synergism of *Staphylococcus aureus* colonization and allergic reaction in the nasal cavity in mice / N. Hohchi, [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2012. № 1 (159). P. 33–40.

175. Svanes C. [et al.] Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999. № 3 Pt 1 (103). P. 415–420.

176. Takaoka, M. Current asthma, respiratory symptoms and airway infections among students in relation to the school and home environment in Japan / M. Takaoka, K. Suzuki, D. Norbäck // *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. 2017. № 6 (54). P. 652–661.

177. The cat lipocalin Fel d 7 and its cross-reactivity with the dog lipocalin Can f 1 / D. Apostolovic, [et al.] // *Allergy*. 2016. № 10 (71). P. 1490–1495.

178. The effect of Fel d 1-derived T-cell peptides on upper and lower airway outcome measurements in cat-allergic subjects / C. Alexander, [et al.] // *Allergy*. 2005. № 10 (60). P. 1269–1274.

179. The carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA / H. Grönlund, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. № 5 (123). P. 1189–1191.

180. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: The PIAMA study / M. Kerkhof, [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2005. № 1 (16). P. 10–18.

181. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis / J. Mallol, [et al.] // *Allergologia Et Immunopathologia*. 2013. № 2 (41). P. 73–85.

182. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy / H. Grönlund, [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2010. № 4 (151). P. 265–274.

183. The recombinant allergen - based concept of component - resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT) / R. Valenta, [et al.] // *Clin Exp Allergy*. 1999. № 29 (7). P. 896-904.

184. The relationship of aeroallergen sensitization phenotypes to asthma control in primarily Hispanic asthmatic children / T. Morphew, [et al.] // *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. 2014. № 3 (51). P. 253–259.

185. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma / S.A. Lewis, [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. № 7 (165). P. 961–966.

186. The role of endotoxin and its receptors in allergic disease / L.K. Williams, [et al.] // *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005. № 3 (94). P. 323–332.

187. Tipu, H.N. In silico identification of epitopes from house cat and dog proteins as peptide immunotherapy candidates based on human leukocyte antigen binding affinity / H.N. Tipu, D. Ahmed, S.A.H. Gardezi // *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2017. № 1 (18). P. 56–59.

188. Total IgE and Asthma Prevalence in the U.S. Population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006 / P. J. Gerden, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. № 124 (3). P. 447-453.

189. Total Serum IgE in a Population-Based Study of Asian Children in Taiwan: Reference Value and Significance in the Diagnosis of Allergy / Y.-L. Tu, [et al.] // *PLOS ONE*: [электр. ресурс]. 2013. № 11 (8). С. e80996. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3835572/pdf/pone.0080996.pdf>.

190. Treudler R., Simon J.C. Overview of Component Resolved Diagnostics // *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013. № 1 (13). P. 110–117.

191. Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8 / W. Smith, [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2011. № 2 (156). P. 159–170.

192. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? / G. Liccardi, [et al.] // *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. № 5 (47). P. 163–167.

193. What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany / T. Schäfer, [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. 1999. № 1 (20). P. 23–27.

194. Wood, R.A. The distribution of cat and dust mite allergens on wall surfaces / R.A. Wood, K.E. Mudd, P.A. Eggleston // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1992. № 1, Pt 1 (89). P. 126–130.

195. Zrinski, R.T. Eosinophil cationic protein – current concepts and controversies / R.T. Zrinski, S. Dodig // *Biochemia Medica*. 2011. № 2 (21). P. 111–121.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	атопический дерматит
АК	аллергический конъюнктивит
АР	аллергический ринит
АРК	аллергический риноконъюнктивит
АСИТ	аллергенспецифическая иммунотерапия
БА	бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
РААКИ	Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
АСТ	Asthma Control Test (вопросник для оценки контроля над бронхиальной астмой у детей старше 12 лет)
ЕСР	эозинофильный катионный протеин
IgG	иммуноглобулины класса G
IL	интерлейкин
IgE-антитела	аллергенспецифические иммуноглобулины класса E
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis (Шкала оценки тяжести atopического дерматита)
SFAR	Score for Allergic Rhinitis (Шкала оценки аллергического ринита)
Th2	T-хелперы 2 типа
TLR	Толл-подобные рецепторы
WAO	The World Allergy Organization, Всемирная организация здравоохранения