

*На правах рукописи*

**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

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2019

Работа выполнена на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Областная детская клиническая больница и лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург)

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки Российской Федерации

**Тузанкина  
Ирина Александровна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, профессор  
кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО  
ФГАОУ ВО «Башкирский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

**Азнабаева  
Лилия Фаритовна**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
лабораторией молекулярных механизмов аллергии  
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА  
России, профессор кафедры персонализированной  
иммунологии и иммунодиагностики института  
повышения квалификации ФМБА России,  
профессор кафедры иммунологии медико-  
биологического факультета РНИМУ им.  
Н.И. Пирогова

**Федоскова  
Татьяна Германовна**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск).

Защита состоится «18» декабря 2019 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106)

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН и на сайте ИИФ УрО РАН - <http://iip.uran.ru>, с авторефератом – на сайте ВАК РФ <http://vak3.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь Совета  
Д 004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН,  
д.м.н., профессор, ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Аллергические заболевания являются одной из самых распространенных форм патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число больных с аллергическими заболеваниями в мире достигает 40%, а в России, по некоторым данным, это число составляет до 35% населения (Ковальчук, 2014; D'Amato G, 2015).

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 сенсибилизации аллергенами кошек в популяции значительно варьирует и составляет от 6 до 30%. В исследуемых группах пациентов с аллергическими заболеваниями сенсибилизация 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 сенсибилизации шерстью кошки составляет 25,5 - 32% (Огородова, 2010; М.В.Бочкарева, 2007; Манжос, 2009; Л.М.Беляева, 2008; Козулина И.Е., 2012).

Значение сенсибилизации 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 сенсибилизации 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, из которых 8 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).

**Цель исследования** - оценка этиопатогенетической роли 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 Е, применением современных методов и компьютерных программ статистического анализа полученных данных. И подтверждена актом проверки достоверности первичной документации, проведенной экспертной комиссией Института иммунологии и физиологии УрО РАН 14.06.2019г.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: 69-ой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2014), ежегодных Конгрессах Европейской ассоциации Аллергологов и Иммунологов в Милане (2013г), Копенгагене (2014г), Барселоне (2015г) и Вене (2016г), ежегодной конференции молодых ученых НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (Москва, 2016г), 14-ой конференции иммунологов Урала с международным участием (Челябинск, 2017г), 17-м международном конгрессе по иммунологии IUIS (Китай, Пекин, 2019г).

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели и задач осуществлялось совместно с научным руководителем д.м.н., проф., ЗДН РФ, Тузанкиной И.А. Автором лично разработан план и программа исследования, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, осуществлена статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов

работы в научных публикациях и в виде докладов на различных конгрессах, конференциях и форумах.

**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 молекулярными компонентами 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 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследований.** Для достижения цели и решения поставленных задач было проведено обследование 228 детей, родители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследуемые группы были следующие факторы: возраст от 3 до 16 лет и наличие аллергического ринита. Критерии исключения: возраст менее 3 и более 16 лет, отсутствие аллергической патологии респираторного тракта, желание представителей пациента (родителей или опекунов).

Сбор и анализ анамнестических данных осуществлялся с применением разработанной анкеты, включавшей 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.

На основании анамнестических данных об экспозиции аллергена кошки было выделено 2 группы пациентов:

группа 1 - дети, проживающие вместе с кошками (110 человек),

группа 2 - дети, не имеющие длительного контакта с данными животными (118 человек).

Оценка объективных данных пациентов и тяжести течения аллергопатологии проводилась на основании клинических рекомендаций РААКИ (2014). Кожные аллергологические тесты проводились по методу прик-теста в периоде ремиссии аллергической патологии (Хаитов, 2002). В качестве аллергенов были использованы серийные водно-солевые экстракты аллергенов производства АО «Биомед» им. И.И.Мечникова, Россия.

Клинический анализ крови определялся по унифицированной методике: подсчет лейкоцитов производился на аппарате SysmexХТ-2000i (Sysmex Europe GmbH, Япония). Всем детям было проведено микробиологическое и цитологическое исследование назального секрета. Определение общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов класса Е

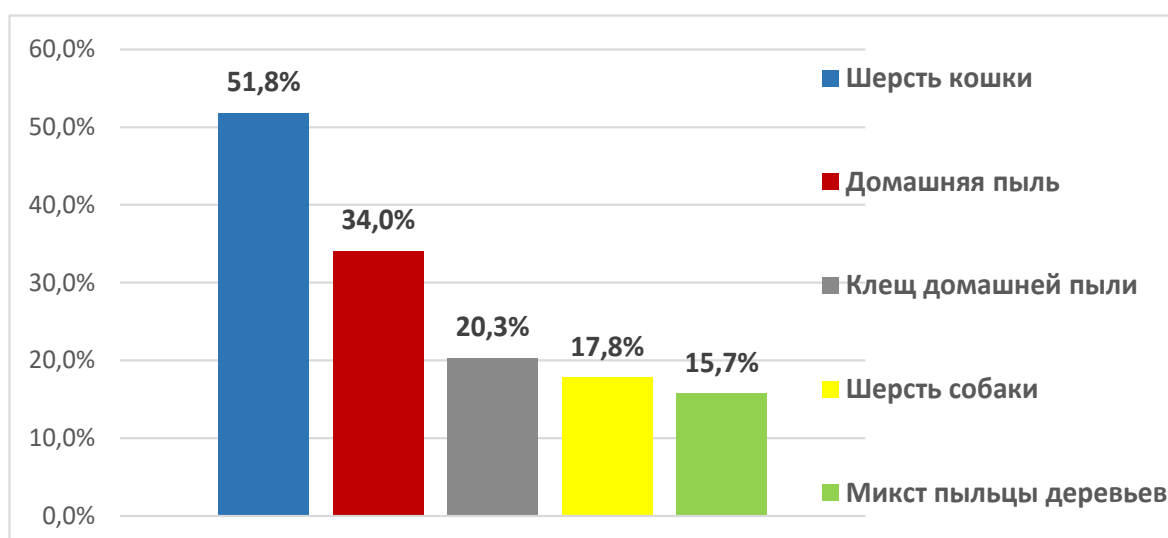


в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесценции и иммунофлюоресценции соответственно с использованием оригинальных тест-систем ImmunoCap® на приборе Phadia-250 (ThermoFisher Scientific, Sweden).

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием доверительной вероятности  $p \leq 0,05$  с использованием пакета прикладных программ IBM® SPSS Statistics® 20.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Специфическое аллергологическое обследование методом кожного прик-тестирования с водно-солевыми экстрактами эпидермальных, бытовых и пылевых аллергенов с целью выявления спектра сенсibilизации проводилось 197 детям. У 16,8% (33/197) пациентов положительных волдырных реакций при проведении обследования выявлено не было. В выявленном спектре сенсibilизации преобладали аллергены кошки (рисунок 1).

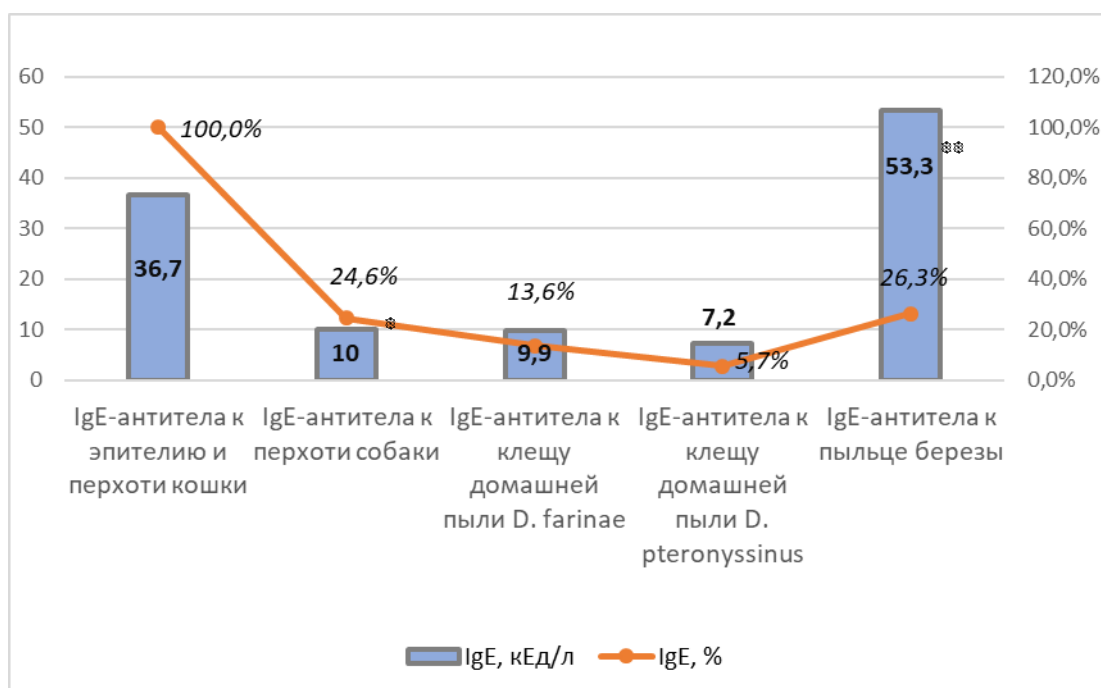


**Рисунок 1 – Сенсibilизирующий спектр аллергенов у детей с аллергическим ринитом по результатам прик-тестов)**

Поливалентная сенсibilизация была выявлена у половины пациентов (49,7%; 98/197), сенсibilизация одним аллергеном – у 33,5% (66/197).

Моноенсибилизация аллергеном шерсти кошки была выявлена у 11,7% (23/197) пациентов, сенсibilизация шерстью кошки в сочетании с положительной волдырной реакцией на другие эпидермальные аллергены отмечалась у 24,9% (49/197) детей. Поливалентную сенсibilизацию шерстью кошки и бытовым и/или пылевым аллергенам имели 15,2% (30/197) пациентов.

Лабораторные методы исследования периферической крови и назального секрета были проведены всем (100%, n=228) детям. В 100% случаев были выявлены аллергенспецифические IgE-антитела (IgE-антитела) к эпителию и перхоти кошки, медиана их концентрации составила 36,7, интерквартильный размах – от 0,75 до 100кЕд/л. Положительный уровень аллергенспецифических IgE-антител к перхоти собаки были выявлены у 24,6% (56/228) 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] кЕд/л (рисунок 2).



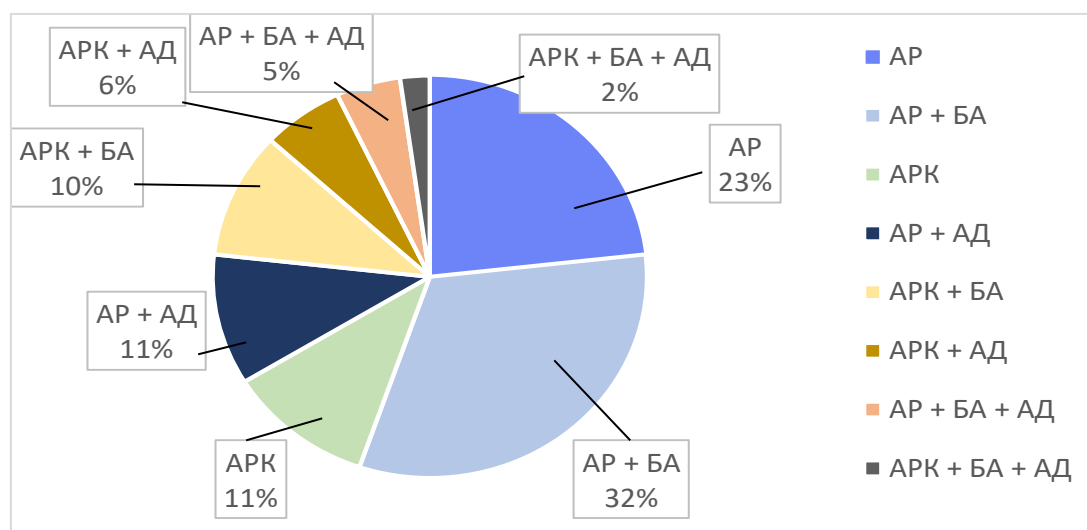
**Рисунок 2 – Медиана концентрации аллергенспецифических иммуноглобулинов E (IgE-антител) в сыворотке крови исследуемой группы детей**

Примечание: \* - p<0,01 в сравнении с IgE-антителами к эпителию и перхоти кошки,  
\*\* - p<0,05 в сравнении с IgE-антителами к перхоти собаки

Поливалентная сенсibilизация двумя и более аллергенами по результатам обследования *in vivo* методом кожных прик-тестов с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов была выявлена у 49,7% пациентов в сравнении с 38,1% по результатам *in vitro* диагностики методом иммунофлуоресценции по технологии ImmunoCap® ( $p < 0,05$ ). Данные результаты могут свидетельствовать о более высокой специфичности лабораторного метода аллергологической диагностики.

Изолированное течение круглогодичного аллергического ринита было выявлено почти у четверти исследуемой группы пациентов (23,2%). Остальные дети (175 из 228 – 76,8%) имели сочетанные формы аллергической патологии. У части пациентов имело место течение аллергического риноконъюнктивита (АРК) (11%). Сочетанное поражение верхних и нижних отделов дыхательных путей, протекавшее в форме бронхиальной астмы (БА) в сочетании с АР или АРК отмечалось в 42,1% (96/228) случаях. Проявления атопического дерматита (АД) были выявлены у 23,7% (54/228), в том числе и в сочетании с бронхиальной астмой (29,6%; 16/54).

В результате сочетания указанных нозологических форм у находившихся под наблюдением пациентов было выделено несколько клинических вариантов течения аллергической патологии (рисунок 3).



**Рисунок 3 – Нозологическая структура аллергической патологии в исследуемой группе**

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

У большинства пациентов была определена легкая степень тяжести течения аллергического ринита (65,4%; 149/228) - симптомы заболевания были выражены слабо, не нарушали дневную активность и сон. У пациентов с проявлениями конъюнктивального синдрома в сочетании с аллергическим ринитом не было отмечено среднетяжелых и тяжелых форм аллергопатологии.

Интермиттирующая бронхиальная астма была выявлена у 14,3% (16/112) пациентов. У большинства детей (64,3%; 72/112) отмечалось легкое персистирующее течение астмы, среднетяжелое течение заболевания было выявлено у 19,6% (22/112) исследуемых пациентов. Тяжелая бронхиальная астма была выявлена у двух детей.

Оценка тяжести дерматита проводилась с использованием шкалы SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), средний балл составил  $21,02 \pm 3,73$ . Большинство детей (74,1%; 40/54) имели легкую степень тяжести течения атопического дерматита.

При контакте с кошками обострение атопического процесса отмечали 43,4% пациентов (n=99). Более половины детей (53,5%; 53/99) предъявляли жалобы на проявления риноконъюнктивального синдрома в форме затруднения носового дыхания, чиханья, зуда в полости носа и зуда век, слезотечения. Часть детей (14,1%; 14/99) отмечали возникновение кашля и/или одышки при контакте с животными, при этом лишь у двоих возникало одновременное обострение аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы. Обращал на себя внимание тот факт, что жалобы на клинические проявления аллергических реакций при контакте с кошками в 1,9 раза чаще предъявляли пациенты с верифицированным диагнозом атопического дерматита [OR=1,9, ДИ 95% = 1,03÷3,53].

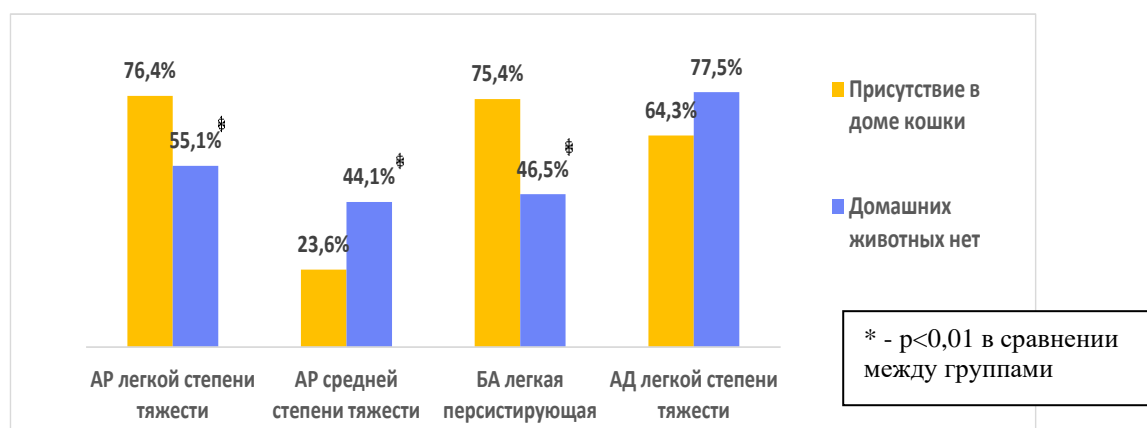
Повышение относительного уровня эозинофилов в периферической крови было выявлено у трети (32,5%; 74/228) обследованных пациентов. Медиана и интерквартильный размах абсолютного содержания эозинофилов составили 410 кл/мкл [100,0; 1800,0 кл/мкл]. Уровень эозинофильного

катионного белка (ЕСР) был повышен у 30% (69/228) детей и составлял в среднем 23,3 нг/мл [1,8; 161,0 нг/мл] (референсные значения: 0 - 24 нг/мл). Повышение содержания общего IgE было выявлено у 78,1% пациентов (178/228), при этом отмечался значительный разброс индивидуальных показателей у обследуемых детей – 379,8 МЕ/мл [9,0; 2120,0 МЕ/мл]. Полученные данные, наряду с повышением уровня эозинофилов в назальном секрете у каждого третьего ребенка, подтвердили возможность использования уровня эозинофилии и определения эозинофильного катионного протеина в оценке тяжести течения аллергических заболеваний и низкой диагностической значимости общего IgE.

Проведенная оценка особенностей течения аллергопатологии у детей, проживающих в условиях различной экспозиции аллергенов кошки выявила изолированное течение аллергического ринита у 30,9% пациентов (34/110), проживающих в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки (группа 1) и у 37,3% пациентов (44/118), проживающих в условиях низкой экспозиции аллергенов (группа 2). 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].

При оценке тяжести клинического течения аллергопатологии легкое течение аллергического ринита и легкое персистирующее течение бронхиальной астмы достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) отмечалось у детей, проживающих в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки (рисунок 4). Также в этой группе пациентов был выше контроль над течением бронхиальной астмы по данным опросника АСТ - Asthma Control Test (Тест контроля бронхиальной астмы).

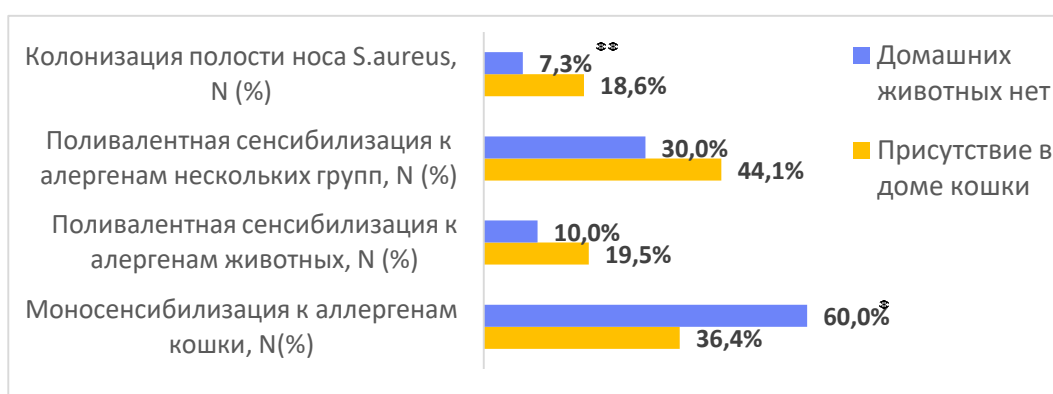
Уровень эозинофилии в периферической крови и сывороточного эозинофильного катионного протеина (ЕСР) у пациентов обеих групп существенно не различался. При этом средняя концентрация общего иммуноглобулина класса Е была выше у детей, проживающих в условиях низкой экспозиции аллергенов кошки (2 группа),  $p = 0,01$ .



**Рисунок 4 – Формы течения аллергической патологии у пациентов с различным уровнем экспозиции аллергенов кошки**

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

Моноенсибилизация аллергенами кошки в 1,6 раза чаще отмечалась у пациентов, проживающих в условиях высокой экспозиции аллергенов кошки (1 группа). Поливалентная сенсibilизация несколькими группами аллергенов (аллергены животных + бытовые аллергены и/или аллергены животных + пыльцевые аллергены) в 1,5 раза чаще отмечалась у пациентов, проживающих без домашних животных (рисунок 5).



**Рисунок 5 – Спектр сенсibilизации и колонизация назальной полости золотистым стафилококком у детей с аллергическим ринитом, проживающих в условиях различной экспозиции аллергенов кошки**

*Примечание:* \* - p<0,01, \*\* - p<0,05 в сравнении между группами

Колонизация полости носа *Staphylococcus aureus* у пациентов 2 группы (проживающих без кошек) была в 2,9 раза выше [OR=2,92, ДИ 95% =

1,24÷6,88]. Колонизация полости носа золотистым стафилококком, согласно литературным данным, повышает риск развития поливалентной сенсibilизации, способствует более тяжелому течению кожной и респираторной аллергической патологии.

Компонентная аллергодиагностика была проведена 73 детям в возрасте от 3 до 14 лет (средний возраст  $8,84 \pm 1,93$  лет). В результате аллергенспецифические IgE-антитела мажорным аллергеном кошек утероглобином rFel d1 были выявлены у 91,8% детей, липокалином rFel d4 – у 43,8% пациентов, сывороточным альбумином nFel d2 – у 16,4%, (таблица 1).

**Таблица 1 – Сенсibilизация основными молекулярными аллергенными компонентами кошки в исследуемой группе детей с аллергическим ринитом (n=73)**

Аллергенспецифические иммуноглобулины класса E к молекулярным аллергенным компонентам кошки в сыворотке крови	Количество детей из группы, имеющие антитела к молекулярным компонентам аллергенов кошки		Средняя концентрация, $M \pm m$ , кЕд/л
	(n)	(% от исследуемой группы)	
IgE-антитела к rFel d1	67	91,8	$26,00 \pm 5,35$
IgE-антитела к rFel d4	32	43,8	$11,52 \pm 4,16$
IgE-антитела к nFel d2	12	16,4	$17,59 \pm 5,04$

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

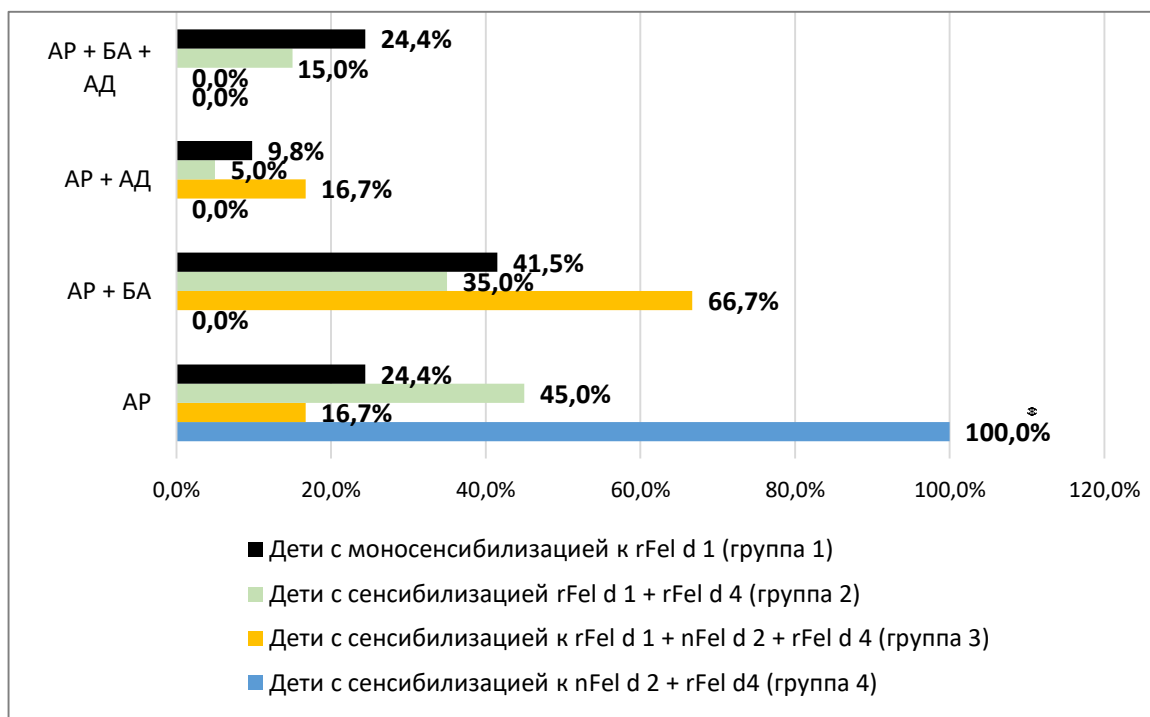
группа 1 – дети с моносенсibilизацией мажорным аллергеном кошек утероглобином rFel d1, n=41 (56,2%; 41/73);

группа 2 – дети с выявленной сенсibilизацией двумя молекулярными аллергенными компонентами кошки rFel d1 и rFel d4, n=20 (27,4%; 20/73);

группа 3 – дети с поливалентной сенсibilизацией всеми основными клинически значимыми аллергенами кошек (rFel d1 + nFel d2 + rFel d4), n=6 (8,2%; 6/73);

группа 4 – дети с выявленной сенсibilизацией только минорными аллергенами кошки (nFel d2 + rFel d4), n=6 (8,2%; 6/73).

При оценке нозологической структуры аллергических заболеваний обращало на себя внимание изолированное течение аллергического ринита у всех детей, сенсibilизированных только минорными (nFel d2 + rFel d4) аллергенами компонентами кошки (группа 4, n=6) (рисунок 6).



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

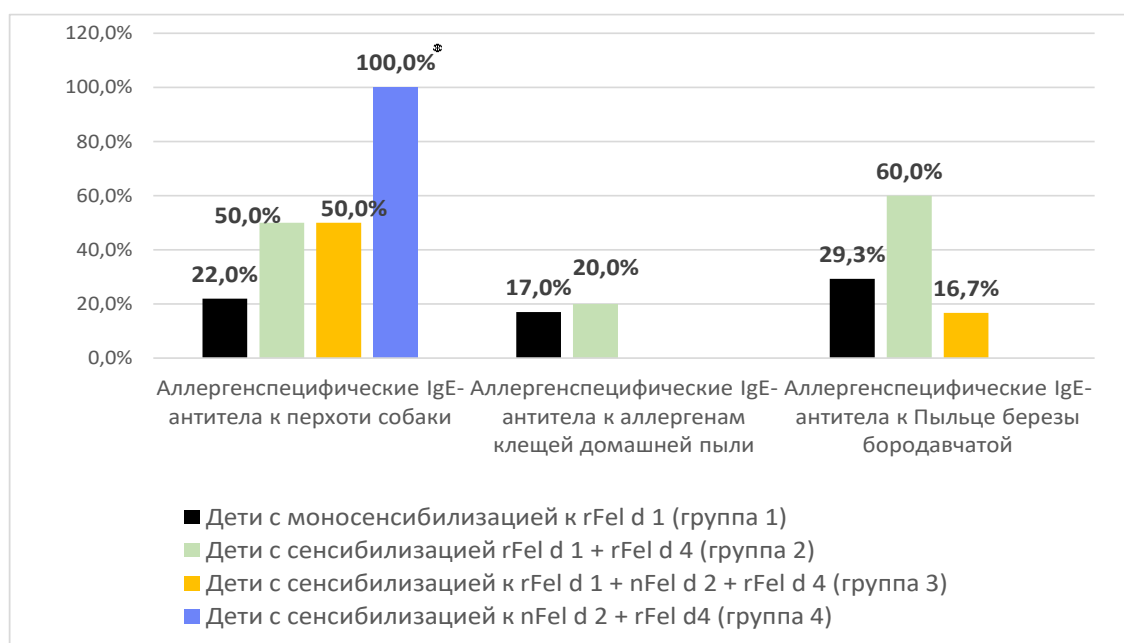
*Примечание:* AP – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит, \* -  $p < 0,01$  в сравнении с группами 1 и 3

Средняя концентрация общего IgE у пациентов с поливалентной сенсibilизацией к трем основным молекулярным компонентам аллергенов кошки (rFel d1 + nFel d2 + rFel d4, группа 3) была значимо выше в сравнении с уровнем иммуноглобулина в других группах,  $p_{1-3}, p_{3-4} < 0,01$ . Средняя концентрация антител к аллергенному экстракту эпителия и перхоти кошки была выше в сыворотке крови пациентов данной группы ( $72,87 \pm 6,54, p_{3-4} < 0,05$ ).



Сочетанная сенсibilизация аллергенами собаки у пациентов исследуемой группы была выявлена вне зависимости от спектра сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки. У пациентов с наличием аллергенспецифических IgE-антител к липокаину Fel d4 (группы 2 и 4) и сывороточному альбумину Fel d2 (группы 3 и 4) частота выявления антител к аллергену собаки была выше в сравнении с моносенсибилизированными rFel d1 пациентами ( $p_{1-3}, p_{3-4} < 0,01$ ) за счет перекрестной реактивности аллергенов.

Средний уровень аллергенспецифических IgE-антител к перхоти собаки был выше у детей с поливалентной сенсibilизацией тремя основными молекулярными аллергенными компонентами кошки (группа 3). Сенсibilизация клещами домашней пыли и пыльцы деревьев была выявлена у пациентов первой и второй групп - с моносенсибилизацией утероглобином Fel d1 и сочетанной сенсibilизацией утероглобином и липокалином кошки (Fel d1 + Fel d4) (рисунок 7).



**Рисунок 7 – Варианты сенсibilизации аллергенами животного происхождения, бытовыми и пыльцевыми аллергенами у пациентов с различным спектром сенсibilизации молекулярными аллергенными компонентами кошки**

*Примечание:* \* -  $p < 0,01$  в сравнении с группами 1 и 3

Обострение аллергической патологии при контакте с кошками в большей степени (в 1,3 раза) отмечали пациенты с сочетанной сенсibilизацией к двум молекулярным компонентам кошачьих аллергенов: rFel d1 + rFel d4 (группа 3) либо nFel d2 + rFel d4 (группа 4). 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 (у трех из пяти детей) возникали у пациентов с моносенсibilизацией утероглобином rFel d1 (группа 1).

Проведенное исследование выявило высокую частоту сенсibilизации аллергенами животных, в большей степени кошки, у детей с круглогодичным аллергическим ринитом. Течение аллергической патологии у пациентов, сенсibilизированных аллергенами кошки, имело отличительные особенности, в зависимости от уровня экспозиции аллергенов животного. Нами были определены основные варианты спектра сенсibilизации к молекулярным компонентам аллергенов кошки и их влияние на течение аллергической патологии. На основании полученных результатов были разработаны и внедрены в практику рекомендации по проведению аллергологического обследования у детей с круглогодичным аллергическим ринитом, что позволило оптимизировать дальнейшую терапевтическую и элиминационную тактику ведения пациентов.

### **ВЫВОДЫ:**

1. По результатам кожных проб методом прик-теста и уровню аллергенспецифических иммуноглобулинов E 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 E 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 E 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 сенсибилизации с последующей оценкой прогноза течения болезни необходимо включать в исследование аллергены животного происхождения - эпителий и перхоть кошки, перхоть собаки.

3. Пациентам с выявленной сенсибилизацией аллергическим экстрактом эпителия и перхоти кошки следует оценивать спектр сенсибилизации 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 сенсибилизация 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Научные публикации в рецензируемых научных изданиях, рецензированных ВАК и индексируемых в МБД – Scopus, PubMed:*

1. **Басс, Е.А.** Молекулярная диагностика при аллергии на кошку у детей с аллергическим ринитом / Е.А. Басс // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13 (22), № 2. С. 153-155 (ИФ РИНЦ – 0.656, PubMed).

2. 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 (*ИФ РИНЦ – 0.559, Scopus*).

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: науч.-теорет. журн. 2015. Т.36, № 4. С. 231-233 (*ИФ РИНЦ - 0.521, Scopus*).

*Научные публикации в изданиях, рецензируемых ВАК:*

4. **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 (*ИФ РИНЦ - 0.580*).

5. **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 (*Узбекистан, ИФ РИНЦ - 0*).

6. **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 (*ИФ РИНЦ - 0.327*).

7. 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 (*ИФ РИНЦ - 0.481*).

*Публикации в других изданиях:*

8. **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.

9. *Басс, Е.А.* Сенсibilизация к аллeргeнам кошки у детей с аллeргическим 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.

10. 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.

11. *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.

12. 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.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД	атопический дерматит
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
IgE-антитела	аллергенспецифические иммуноглобулины класса E
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis (Шкала оценки тяжести atopического дерматита)

**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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук