

**ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
«РЕАВИЗ»**

На правах рукописи

МАЗОХА КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

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

14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Манжос Марина Валентиновна

Самара - 2022

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Распространенность и медико-социальное значение грибковой сенсibilизации	11
1.2. Климатогеографическая характеристика Самарского региона	14
1.3. Аэропаллинологические аспекты грибковой сенсibilизации	16
1.4. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с грибковой сенсibilизацией	28
1.5. Аллергокомпонентная диагностика грибковой сенсibilизации	31
1.6. Особенности течения сочетанной грибковой сенсibilизации у больных поллинозом	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Материалы исследования	37
2.2. Аэропаллинологические исследования	39
2.3. Методы клинико-аллергологического обследования	39
2.4. Методы статистической обработки данных	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
3.1. Закономерности распространения спор плесневых грибов в г. Самара	44
3.2. Календарь спорообразования для г. Самара (2015-2020 гг.)	51
3.3. Этиологическая структура грибковой сенсibilизации	52
3.4. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизацией	61
3.5. Аллергокомпонентная диагностика у пациентов с сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизацией	65
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	83
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ	83
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	84
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	84

СОКРАЩЕНИЯ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ В ТЕКСТЕ

АЗ	Аллергические заболевания
АР	Аллергический ринит
АСИТ	Аллерген-специфическая иммунотерапия
АТ	Антитела
БА	Бронхиальная астма
ВАК	Высшая аттестационная комиссия Минобразования РФ
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИФА	Иммуноферментный анализ
ЛДЦ	Лечебно-диагностический центр
ОШ	Отношение шансов
РФ	Российская Федерация
ССД	Перекрестно реагирующие углеводородные детерминанты
ЕААСI	Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
IgE	Иммуноглобулин E
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay, ИФА
IUIS	Международный союз иммунологических обществ
IU/ml	Международных единиц в 1 миллилитре
MAUG	Руководство пользователя по молекулярной аллергологии
nAmb a 1	Мажорный аллерген амброзии полыннолистной
nArt v 1	Мажорный аллерген полыни
rAlt a 1	Рекомбинантный аллерген <i>Alternaria alternata</i>
rAsp f 1	Рекомбинантный аллерген <i>Aspergillus fumigatus</i>
PNU	Единица белкового азота
RR	Относительный риск
sIgE	Специфический иммуноглобулин E
WAO-ARIA- GA ² LEN	Международный согласительный документ по молекулярной диагностике аллергии
WHO	Всемирная организация здравоохранения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Споры плесневых грибов могут вызывать формирование сенсibilизации и развитие аллергических заболеваний у человека. Основной путь сенсibilизации – аэрогенный. В целом в популяции гиперчувствительность к плесеням может составлять от 6% до 24% [84, 99], среди пациентов с atopическими заболеваниями достигает 66% [34, 112]. Распространенность грибковой сенсibilизации среди детей с atopией составляет от 6% [156] до 23% - 58% [24, 92]. Описано более 300 таксонов плесневых грибов, которым присущи свойства аллергенов. Доминирующими при развитии сенсibilизации являются грибы рода *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*. [6, 84]. По данным Европейского респираторного общества, распространенность грибковой сенсibilизации среди взрослого населения 20-44 лет в общей популяции составила к *Alternaria* 0,2 - 14,4%, к *Cladosporium* 0 - 11,9% [84]. У детей выявляемость сенсibilизации к *Alternaria* составила 3,8%, к *Cladosporium* 1,7% [156]. Прослеживается тенденция к увеличению распространенности грибковой сенсibilизации в последние десятилетия. Исследования показали взаимосвязь сенсibilизации к *Alternaria* с бронхиальной астмой (БА) или аллергическим ринитом (АР) [43]. Сенсibilизация к *Alternaria* выявлена у 38% пациентов с астмой. Гиперчувствительность к *Alternaria* является фактором риска формирования бронхиальной астмы в детском и школьном возрасте [93, 136].

Продолжительность периода спорообразования, сезонные колебания количества и таксономического состава спор имеют региональную специфику и зависят от типа климата, погодных условий, особенностей сельскохозяйственной деятельности в регионе и ряда других факторов [97, 106]. *Alternaria* является преимущественно аллергеном внешней среды; споры *Alternaria* распространяются в сухую теплую погоду, в условиях умеренного климата с апреля по октябрь [123].

Для Самарского региона характерен умеренно-континентальный климат, с холодной зимой и жарким засушливым летом, а также наличие субстрата для роста

плесневых грибов в виде сельскохозяйственных культур [18, 19]. Все это создает благоприятные условия для вегетации плесневых грибов *Alternaria* и *Cladosporium*.

Так как наибольшие уровни концентрации спор грибов в атмосферном воздухе наблюдаются в летние месяцы, аллергия к плесневым грибам может протекать под видом поллинозов [31]. Гиподиагностика грибковой сенсибилизации приводит к недостаточной эффективности терапии аллергических заболеваний. Трудности, возникающие при выявлении аллергии к плесневым грибам, обусловлены также отсутствием стандартов изготовления и оценки биологической активности грибковых аллергенов, наличием перекрестной реактивности между антигенами разных видов грибов [6].

Методы молекулярного (или компонентного) аллергологического обследования дают возможность определять спектр сенсибилизации пациента посредством применения очищенных или рекомбинантных молекул аллергенов вместо неочищенных нативных экстрактов, что позволяет дифференцировать истинную аллергию от сенсибилизации, обусловленной перекрестным реагированием. [64]. Начиная с 1990 года было идентифицировано 13 белков *Alternaria*, обладающих свойствами аллергенов (WHO-IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee), однако только Alt a 1 выявляется у 98% сенсибилизированных к *Alternaria* пациентов и на сегодняшний день рассматривается как единственный специфичный компонент при гиперчувствительности к грибам *Alternaria* [42, 64].

Все вышесказанное говорит об актуальности научно-обоснованного получения и анализа данных об аллергенных таксонах плесневых грибов, распространенности и особенностях клинических проявлений сочетанной грибковой сенсибилизации у пациентов Самарского региона. Данные вопросы были положены в основу проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Задачей аэропалинологического исследования является изучение качественного и количественного спектра пыльцевых зерен и грибковых спор в составе атмосферного воздуха. Несмотря на огромное число аэропалинологических

исследований, проводимых по всему миру, данная проблема остается недостаточно изученной вследствие изменчивости состава аллергенов в атмосферном воздухе в зависимости от географического положения, климатических и погодных условий и многих других факторов. Вегетационный период плесневых грибов длительный, численность спор подвержена заметным колебаниям, что требует длительного наблюдения. Для Самарского региона такого рода исследование проводится впервые. Отсутствие актуальных данных о периодах повышения концентрации респираторных аллергенов в атмосферном воздухе затрудняет диагностику, профилактику и лечение аллергических заболеваний.

Проведение молекулярной диагностики позволяет различить истинную сенсibilизацию от сенсibilизации вследствие перекрестной реактивности, что дает возможность повысить эффективность проводимых лечебных и профилактических мероприятий.

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

Задачи исследования:

1. Изучить спектр и удельный вес грибов в атмосферном воздухе г. Самары в период вегетации (апрель-октябрь).
2. Выявить частоту и спектр грибковой сенсibilизации среди разных групп населения в г. Самаре.
3. Установить частоту встречаемости различных нозологических форм при грибковой сенсibilизации в целом и сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* у населения, проживающего в г. Самаре.
4. Оценить частоту сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизации и ее влияние на риск развития БА у больных поллинозом разных возрастных групп.

5. Установить региональные особенности молекулярного спектра грибковой сенсibilизации у пациентов с клиническими проявлениями поллиноза в июле-сентябре с использованием методов молекулярной диагностики.

Научная новизна

Впервые охарактеризованы условия развития грибковой сенсibilизации в Самарском регионе, выделены доминирующие виды спор грибов и составлен календарь спорообразования для г. Самара. Впервые получены данные по распространенности и спектру грибковой сенсibilизации, дана характеристика клинических проявлений грибковой аллергии среди разных групп населения в г. Самаре. Впервые оценена частота сочетанной пылевой и грибковой сенсibilизации у больных поллинозом в г. Самаре. Впервые установлены региональные особенности молекулярного спектра грибковой сенсibilизации и частота встречаемости IgE-опосредованной сенсibilизации к рекомбинантному аллергену *Alternaria a1* у больных поллинозом, проживающих в г. Самаре. Показана высокая статистически значимая корреляция между уровнем sIgE к нативному экстракту и главному аллергокомпоненту rAlt a1 у больных с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria*.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Получены новые знания о региональных особенностях спорообразования и динамики уровня грибковых спор в составе атмосферного воздуха как

этиологического фактора развития аллергических заболеваний в Самарском регионе.

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

Учитывая высокую статистически значимую корреляцию уровня специфических IgE к нативному экстракту *Alternaria* (RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Германия) и главному аллергокомпоненту rAlt a1 (ImmunoCap ISAC Thermo Fisher Scientific, Швеция), можно ориентироваться на уровень sIgE к нативному экстракту с целью оценки вероятности наличия истиной и клинически значимой гиперчувствительности к *Alternaria* у пациента. Введение данного аллергена в лечебные смеси для аллерген-специфической иммунотерапии больных с сезонными аллергическими заболеваниями позволит повысить эффективность терапии ринита и астмы у больных поллинозом в Самарском регионе.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов настоящего исследования можно подтвердить соответствием полученных в ходе настоящей работы данных освященным в литературе результатам исследований многочисленных авторов, как отечественных, так и зарубежных, продолжительным периодом наблюдения (6 лет) и достаточным объемом первичного материала (494 пациента с симптомами ринита и астмы). В ходе исследования были использованы современные методы лабораторной диагностики. Постановка диагнозов и клиническая характеристика пациентов проведены в соответствие с современными стандартами [38, 39]. С целью анализа результатов исследования были применены актуальные методы статистической обработки данных.

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

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

Личный вклад автора

Лично автором выполнен обзор литературных данных по теме исследования, разработан дизайн исследования, осуществлен сбор первичного клинического материала и динамическое наблюдение пациентов, выполнен статистический анализ и обработка полученных данных. Результаты аэропалинологического мониторинга были обработаны на кафедре экологии, ботаники и охраны природы ФГАУ ВО «Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева» кандидатом биологических наук Н.В. Власовой (зав. кафедрой д.б.н., профессор Л.М. Кавеленова).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, из них 7 – в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация имеет общепринятую структуру, включает введение, главу обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», главу «Результаты собственных исследований», главу «Обсуждение полученных результатов», заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы. Работа изложена на 104 печатных страницах, дополнена 15 таблицами и 24 рисунками. Библиографический список включает 167 источников, среди них 45 работ отечественных авторов и 122 зарубежных источника.

Положения, выносимые на защиту

1. В результате проведенного аэропалеонтологического исследования установлено, что для воздушной среды г. Самары споры грибов *Alternaria* могут рассматриваться как источник аллергенов – частота дней, в которые концентрация спор превышает пороговые значения, варьирует от 6 до 81% за месяц, с максимальной концентрацией спор грибов рода *Alternaria* в июле-сентябре. Грибы рода *Cladosporium* имеют незначительную этиологическую значимость для Самарского региона.
2. По данным аллергологического обследования ведущую роль в этиологии грибковой сенсibilизации у населения г. Самары играют грибы рода *Alternaria* с преимущественно средним/высоким уровнем сенсibilизации у детей и низким у взрослых. Ко-сенсibilизация к *Alternaria* и пыльцевым аллергенам является фактором риска формирования бронхиальной астмы у детей в регионе.
3. Молекулярный спектр грибковой сенсibilизации у пациентов с симптомами поллиноза в июле-сентябре в г. Самаре представлен IgE-АТ к rAlt a1 в 10%, к нативному аллергену грибов рода *Cladosporium* – в 4% случаев.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и медико-социальное значение грибковой сенсibilизации

На протяжении последних лет по всему миру проводится большое число исследований с целью изучения грибковой сенсibilизации. По данным литературы, существует более 300 видов плесневых грибов, являющихся источником аэроаллергенов, однако для формирования сенсibilизации ведущую роль играют представители родов *Zygomycota*, *Ascomycota*, *Bazidiomycota* - *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*. [1, 32, 99]. Среди негативных воздействий, которые грибы способны оказывать на организм человека, можно выделить их способность вызывать формирование грибковой сенсibilизации и аллергии.

Под грибковой сенсibilизацией понимают наличие немедленной кожной гиперчувствительности и/или специфических IgE антител к определенным грибам. Распространенность сенсibilизации к грибковым аллергенам зависит от целого ряда факторов, в том числе региональной специфики климата, вида плесневого гриба, бытового и профессионального контакта с плесенями, возраста, наличия сопутствующих заболеваний [5, 32, 99, 107].

В целом в популяции гиперчувствительность к плесеням может составлять от 6% до 24%, среди пациентов с атопией достигает 66% [34, 84, 99, 112]. Согласно данным Европейского респираторного общества, распространенность сенсibilизации среди населения в возрасте 20-44 лет составила к от 0 до 14% к *Alternaria* и от 0 до 12% к *Cladosporium* [84]. По данным российских авторов, распространенность грибковой сенсibilизации среди пациентов с различными атопическими заболеваниями достигает 20% в Москве, составляя к *Alternaria* 72%, к *Cladosporium herbarum* 50%, *Aspergillus fumigatus* 29%, *Penicillium notatum* 15% [6]. Данные по распространенности грибковой сенсibilизации в различных регионах представлены в таблице 1.

Частота встречаемости сенсibilизации к плесневым грибам

регион	Все грибы	<i>Alternaria</i>	<i>Cladosporium</i>
Москва [34]	-	1%	66%
ERC (European Research Council) [84]		0,2 – 14,4%	0 – 11,9%
Пенза [20]	35,2%	-	-
Саратов [25]	12,7%	-	-
Киев [7]	14,8%	-	-
Москва [43]	25,1%	50%	65%
Санкт-Петербург [1]	-	13,2%	-
Ставропольский край [45]	-	26,3%	-
Болгария [42]	-	48%	52%
Финляндия [140]		2,8%	2,7%
Азербайджан [16]		33,8%	36,5%

На рисунке 1 жёлтым цветом на карте мира отмечены некоторые регионы, в которых изучалась распространенность грибковой аллергии.



Рисунок 1 - Распространенность грибковой аллергии [157]

Сенсibilизация к плесневым грибам может появляться в раннем возрасте, была выявлена у детей 6 месяцев, имеет тенденцию к росту к школьному возрасту; гиперчувствительность к *Alternaria* и *Cladosporium* наиболее характерна для

молодых пациентов и уменьшается с возрастом, в то время как сенсibilизация к *Aspergillus* сохраняется на одинаковом уровне, независимо от возраста [24, 30 84].

Выделяют факторы, которые способствуют формированию микогенной сенсibilизации: наличие в течение жизни продолжительного контакта с плесенью, как в быту, так и профессионального, наличие микозов, необходимость частого и/или длительного назначения антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов, сопутствующие вторичные иммунодефицитные состояния, а также атопические заболевания, присутствие ко-сенсibilизация к нескольким группам аллергенов [21, 24, 43]. К факторам риска появления сенсibilизации к плесеням можно отнести также хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей с частыми рецидивами. Так, наличие в анамнезе более 4х эпизодов ОРВИ за год предшествовало дебюту астмы у 83,1% пациентов с БА и грибковой сенсibilизацией [43].

Сенсibilизация к грибковым аллергенам часто возникает у пациентов, имеющих гиперчувствительность к аллергенам других групп (пыльцевым, бытовым, эпидермальным аллергенам). Доля таких пациентов достигает 75-80%, что затрудняет оценку клинической значимости грибковой сенсibilизации [140].

Грибковая сенсibilизация вызывает формирование АР и БА. Симптомы аллергического ринита и астмы вызывают физический дискомфорт, оказывают негативное воздействие на психологическое состояние, могут нарушать повседневную активность и сон, профессиональную деятельность, что ухудшает качество жизни пациентов [113].

Грибковая сенсibilизация ассоциируется с бронхиальной астмой, в том числе с тяжелым течением заболевания, требующим госпитализации пациентов в специализированные стационары. Все это сопровождается значительными расходами системы здравоохранения и наличием экономического ущерба. Данные об экономических расходах на лечение аллергического ринита и астмы варьируют в зависимости от особенностей системы здравоохранения региона, уровня медицинской помощи, эпидемиологических особенностей и ряда других факторов. Выделяют прямые расходы – медикаменты, визиты к врачу, стационарное лечение.

Так, в США прямые затраты на лечение аллергического ринита составили 4600 млн долларов в год, расходы на лечение бронхиальной астмы превысили 13000 млн долларов [113]. В России в ГНЦ Институт иммунологии ФМБА было проведено исследование структуры затрат на лечение сезонного АР и БА, которое показало, что затраты на лечение аллергического ринита составили 1360 рублей, бронхиальной астмы – 2070 рублей (2015 г.) [26].

Кроме того, существуют непрямые затраты, связанные со снижением производительности труда и периодами нетрудоспособности, побочным действием лекарственных препаратов, нарушением способности к обучению.

Таким образом, ассоциированная с грибковой сенсibilизацией патология является важной медико-социальной проблемой для современного здравоохранения

1.2. Климатогеографическая характеристика Самарского региона

Самарская область является субъектом Российской Федерации, входит в состав Приволжского Федерального округа. Самара – административный центр, занимает площадь 53 565 км², численность населения составляет более 3 млн. человек. Город Самара располагается в Среднем Поволжье России, 53°11'0'' северной широты, 50°8'48'' восточной долготы, на высоте 100-120 м над уровнем моря, в среднем течении реки Волга. Город Самара является крупнейшим индустриальным центром. Промышленность региона представлена крупными и средними предприятиями (в количестве около 400), сельхозугодия занимают около 74,6% территории. Для региона характерен умеренно-континентальный климат. Среднее годовое количество осадков в регионе составляет 449 мм [19]. Средняя годовая температура воздуха составляет +3,8 градуса по Цельсию, средняя месячная температура воздуха колеблется от +20,1 градуса по Цельсию в июле до -13,9 градуса по Цельсию в январе, максимальная и минимальная температура воздуха составляет соответственно +39 и -43 градуса по Цельсию, соответственно [19]. Характерной особенностью климата Самарской области является засушливость в

теплое время года (каждый второй – третий год наблюдается засуха), при этом в регионе часто наблюдаются значительные вариации погодных условий в период вегетации – от сильно засушливых до чрезмерно влажных и прохладных в разные годы, причем такого рода изменения часто являются непредсказуемыми [17,18]. Актуальной для региона проблемой является также высокий уровень загрязнения окружающей среды [19].

Чтобы охарактеризовать погодные условия, которые соответствовали вегетационным периодам 2015-2020 гг., можно использовать классическую форму климадиаграммы Г. Вальтера, в которой графики с показателями среднемесячных значений температуры и месячного количества осадков расположены в единой системе координат. Двукратное соотношение цены деления на осях ординат обеспечивает четкую визуализацию условий – отображение избыточного увлажнения при расположении графика осадков выше графика температур, либо дефицита влаги – при обратном взаиморасположении графиков. В зависимости от соотношения влажности/количества осадков и температуры воздуха, выделяют аридные (сухие, с высокими температурами воздуха, испытывающими большие суточные колебания и малым количеством атмосферных осадков или их полным отсутствием) и гумидные (влажные, с большим количеством атмосферных осадков) климатические условия (рисунок 2).

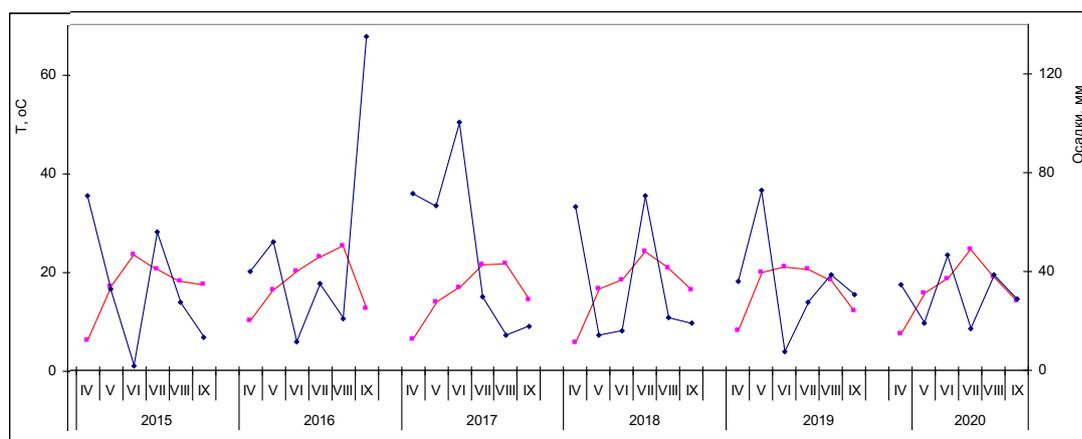


Рисунок 2 - Особенности погодных условий периодов вегетации (апрель-сентябрь) в г. Самаре, 2015-2020 гг.

- показателями среднемесячных значений температуры
- показатели месячного количества осадков

Погодные условия вегетационных периодов 2015-2020 гг. значительно отличались по количеству и ритму осадков и по динамике изменения температуры воздуха. Это способствовало формированию аридных условий в различные месяцы – дефицита влажности различной степени иногда сопровождавшегося повышением уровня температуры (июнь 2015, июнь-август 2016, август 2017, май-июнь и август-сентябрь 2018, июнь-июль 2019, июль 2020). Гумидные условия, в том числе с резким повышением влажности, соответствовали другим месяцам (сентябрь 2016, апрель-июнь 2017, апрель 2018). Среди шести сравниваемых лет можно особо указать вегетационный период 2017 г., отличавшийся пониженным уровнем температуры и особо влажным началом вегетационного периода

1.3. Аэропалинологические аспекты грибковой сенсibilизации.

Некоторые грибковые таксоны распространены повсеместно и присутствуют в разных регионах по всему миру, другим для жизнедеятельности необходимы определенные условия. Споры и мицелий грибов могут присутствовать в составе почвы и атмосферного воздуха, в солёных и пресных водоемах во многих климатических зонах. Причиной этого можно считать как чрезвычайное разнообразие грибов, так и их характерную способность приспосабливаться к различным условиям обитания. Грибы могут использовать различные источники энергии, регулируя свой метаболизм, они способны существовать даже в чрезвычайно бедной нутриентами среде, такой как, например, пластик [166]. Большинство грибов предпочитает условия в меру влажные и освещенные, способные обеспечить необходимый минимум питательных веществ, макро и микроэлементов.

Cladosporium spp. – встречаются в различных регионах мира, присутствует в почве и в воздухе, сапрофит и/или паразит различных растений. Споры данных

грибов в количественном отношении, как правило, превышают число всех других в атмосферном воздухе [5, 34, 88, 91, 94, 95, 115].

Alternaria spp. (*A. alternata* и *A. tenuissima*). В период вегетации споры обнаружены в атмосферном воздухе многих стран мира. Является сапрофитом и паразитом различных сельскохозяйственных растений. В меньшей степени может определяться внутри помещений [34, 54, 98, 100].

Aspergillus spp. – распространен в окружающей среде, часто встречается внутри помещений, вызывает процессы гниения. Устойчив к широкому диапазону температур, в связи с этим некоторые виды (в частности, *A. fumigatus* и *A. flavus*) могут вызывать заболевания дыхательных путей человека. Используется в пищевой промышленности, может заселять пищевые продукты [34, 43].

Penicillium spp. - плесневый гриб сине-зеленого цвета, часто выявляется внутри помещений, может также присутствовать на ряде пищевых продуктов (фрукты и овощи, орехи, сыр, хлеб), используется при изготовлении некоторых разновидностей сыра с плесенью. Присутствует в почве [34, 43].

Споры различных плесневых грибов присутствуют в атмосферном воздухе различных регионов по всему миру в той или иной концентрации на протяжении практически всего года. Оптимальный температурный диапазон для развития мицелия – от 18 до 32 °С [43]. Когда температура понижается до 0 градусов по Цельсию и ниже, большинство грибов прекращают активную жизнедеятельность до наступления более благоприятного периода [34, 43]. В периоды со значительным снежным покровом количество спор грибов в воздухе минимально или они вообще не определяются [100].

В период вегетации число спор грибов в атмосферном воздухе может в два или три раза превышать число пылевых зерен. Споры грибов круглогодично присутствуют в помещениях [43, 109, 150].

Продолжительность периода спорообразования, сезонные колебания количества и таксономического состава спор отличаются в различных регионах и зависят от типа климата, погодных условий, а также от особенностей

сельскохозяйственной и промышленной деятельности в регионе и ряда других факторов [91, 98, 100, 106, 120, 152].

У разных видов грибов сезонные закономерности вегетации могут быть различными. В регионах с умеренным климатом для плесневых грибов характерен длительный вегетационный период. В наименьшем количестве споры в воздухе обнаруживают зимой. Как показывают многочисленные исследования, уровни грибковых спор в атмосферном воздухе колеблются: чрезвычайно низкие концентрации наблюдаются в период наличия снегового покрова, численность спор повышается в теплое время года и, как правило, достигает максимальных показателей в конце лета и в начале осени [98, 100, 106, 115, 151, 111].

Для Северной Европы характерен короткий вегетационный период плесневых грибов (с начала августа до середины сентября) [104]. В регионах Центральной и Западной Европы наблюдается постепенное повышение концентрации спор с начала апреля до конца сентября, наиболее интенсивное спорообразование в июле и августе [104]. Для Восточной Европы характерен продолжительный период вегетации с повышением численности спор в июле и августе [90, 112].

Для регионов с более теплым, тропическим и субтропическим климатом (Индия, США, Тайвань, Иордания) характерны пики спорообразования в более холодные месяцы (весной, осенью и\или зимой) [46, 51, 66, 94, 106, 109, 147].

В летние месяцы в регионах с умеренным климатом определяется, как правило, максимальное число спор грибов рода *Alternaria*. Оптимальная температура воздуха для спорообразования *Alternaria* составляет 22 – 28 °С, тогда как при температуре ниже 0 градусов по Цельсию споры практически не определяются [100, 120]. По данным исследований, в Москве пик спорообразования *Alternaria* приходится на июль – август, в Иркутске самая значительная вспышка спороношения грибов рода *Alternaria* наблюдалась в конце мая – июне [21, 23]. В Ростове-на-Дону наблюдалось увеличение концентрации спор *Alternaria* с марта по сентябрь, максимальные значения были зафиксированы в июле и августе, в сентябре наблюдалось снижение численности спор [44]. Пик концентрации спор *Alternaria* в июле – августе характерен также для Стокгольма, Польши и Италии

[91, 98, 100]. Для Пиренейского полуострова характерен бимодальный тип распределения пиковых концентраций спор *Alternaria* – в мае-июне и в сентябре-октябре, и наиболее низкие концентрации в зимний период [120]. В регионах, для которых характерен более теплый субтропический или тропический климат, периоды наиболее активного спорообразования наблюдаются в более холодные месяцы. Так, в г. Джордан (Иордания) пик спорообразования *Alternaria* наблюдается в апреле и октябре, также в октябре максимальное число спор *Alternaria* наблюдалось в Индии [66, 147].

По данным многочисленных исследований, проведенных в странах Европы, Азии, Австралии и Северной Америки, споры *Cladosporium* являются наиболее многочисленными в составе атмосферного воздуха [5, 34, 44, 88, 91, 94, 95, 106, 125]. Определяются они практически на протяжении всего года, при этом пики концентрации часто совпадают с *Alternaria* и приходятся на теплый период года (лето и ранняя осень). По данным исследований, пиковые концентрации *Cladosporium* наблюдались в Москве в начале июля и августе, в Иркутске – с конца мая по начало июня, в Перьми – в летний период, для Ростова-на-Дону характерно повышением численности спор *Cladosporium* с марта по сентябрь с максимальными уровнями в июле и августе, в Италии наибольшие концентрации спор *Cladosporium* наблюдались также летний период [5, 23, 34, 44, 98]. В некоторых регионах Индии и Иордании повышение концентрации спор *Cladosporium* наблюдалось в октябре, в других регионах Индии (г. Джанджир) – в зимний период [66, 94, 147]. В Австралии периодами наибольшей концентрации спор *Cladosporium* являются весна и лето, в Канаде число спор *Cladosporium* повышается с мая по октябрь. Данные мониторинга спор плесневых грибов в различных регионах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Периоды пиковой концентрации спор плесеней в различных регионах.

Регион	<i>Alternaria</i>	<i>Cladosporium</i>
Москва [34]	Июль – август	-
Иркутск [23]	Конец мая-июнь	Конец мая – июнь

Пермь [5]	Весна	Летний период
Ростов-на-Дону [44]	Июль-август	Июль-август
Швеция (Стокгольм) [100]	Июль-август	Июль-август
Дания (Копенгаген) [137]	Август-сентябрь	-
Польша	Июль-август [60], сентябрь [59]	Июнь [60]
Румыния [104]	Май-июль	-
Испания [98]	Июль-сентябрь	-
Италия [65]	Июль-сентябрь	-
Турция [146]	Июнь-июль, сентябрь- октябрь	-
Иордания (г. Амман) [147]	Апрель, октябрь	Апрель, октябрь
Индия [66, 88]	Октябрь, декабрь- январь	-
Австралия [125]	Весна-лето	Весна-лето
Канада [106]	Май-октябрь	Май-октябрь
Пиренейский п-ов [120]	Май-июнь, сентябрь- октябрь	-

Изучаются также суточные колебания грибковых спор в атмосферном воздухе. Для вегетации некоторых грибковых таксонов значение имеет продолжительность и интенсивность светового дня. Некоторым видам (в том числе *Cladosporium*) для формирования спор необходимо наличие темного периода в течение каждого 24-часового интервала. Согласно литературным данным, так называемый «дневной тип» распределения численности спор в атмосферном воздухе с максимальными значениями во второй половине дня характерен для таксонов *Alternaria* и *Cladosporium* [95, 95, 106, 120]. Так, максимальные суточные значения

концентрации спор в г. Москве наблюдались с 15 до 21 часа [34]. В Швеции и Финляндии концентрация спор *Cladosporium* была наибольшей с 8 утра до полудня и минимальная в ночные часы [100]. В Индии максимальная концентрация *Alternaria* и *Cladosporium* наблюдалась с 10 до 12 утра [66]. В различных регионах Пиренейского полуострова повышение числа спор *Alternaria* наблюдалось с 17.00 до 20.00, тогда как наименьшие значения наблюдались ранним утром (с 06.00 до 08.00) [120].

На интенсивность спорообразования и распространение спор могут оказывать влияние различные метеорологические условия. На концентрацию спор также могут оказывать влияние особенности погоды, имевшие место за несколько дней до их определения [106, 120].

Температура окружающей среды является важным фактором для вегетации плесеней. Оптимальной температурой для роста плесневых грибов, по данным литературы, является 18 – 32 °С [43, 91, 120, 100, 151, 161]. По данным исследования, проведенного в 2010 году в 12 городах Центральной и Восточной Европы, температура воздуха являлась наиболее важным параметром, определяющим концентрацию спор *Alternaria* [90, 104]. В регионах с умеренным климатом концентрация спор *Cladosporium* и *Alternaria* повышается, когда температура воздуха превышает 15 °С, и достигает максимума при температуре воздуха 20 – 25 °С [5, 100, 111, 120, 161]. При этом некоторые грибы (например, некоторые виды *Cladosporium*) хорошо растут при температуре ниже 20 °С, и наблюдается положительная корреляция концентрации спор *Cladosporium* с минимальной температурой воздуха в летний период (выше 13 °С) [98, 91, 161]. Для *Alternaria*, напротив, характерна корреляция с высокой температурой воздуха [90, 91, 95, 98, 120]. В ряде исследований продемонстрирована также положительная корреляция с максимальной температурой и для *Cladosporium* [91]. Существуют данные о том, что повышение температуры воздуха и концентрации озона перед грозой сопровождается значительным повышением содержания спор *Alternaria* в воздухе, с чем также связаны «эпидемии» тяжелых обострений бронхиальной астмы [150]. Резкое повышение численности спор таксонов

Alternaria и *Cladosporium* во время грозы было зафиксировано в исследовании в г. Ростове-на-Дону [44].

Несмотря на то, что многие населяющие почву грибковые таксоны способны выносить продолжительное высыхание, большинству плесневых грибов для осуществления их жизнедеятельности требуется вода. Существует взаимосвязь между уровнем влажности атмосферного воздуха и характером распространения спор многих грибковых таксонов: выброс спор часто можно наблюдать во время дождя, в туман и сырыми ночами. Причем, под действием подобных условий, численность спор может за короткое время существенно возрасти, а затем резко снизиться на фоне изменения погоды, что важно учитывать при оценке клинических проявлений грибковой аллергии.

Большинство авторов разделяет споры на две группы. Первая состоит из спор, концентрация которых возрастает во влажную и теплую погоду. К этой группе относятся *Ganoderma*, *Leptosphaeria* и *Didymella*. В течении суток максимальная концентрация таких спор определяется ночью и ранним утром, в условиях наибольшей влажности воздуха [8]. Теплая и сухая погода способствует развитию, спорообразованию и распространению спор *Alternaria* и *Cladosporium*. Наибольшие суточные концентрации спор данных таксонов были зафиксированы в полдень и во второй половине дня – периоды, которые характеризуются максимальной температурой и минимальной влажностью воздуха [17, 95, 111, 120]. Оптимальная относительная влажность воздуха для роста большинства плесеней составляет 75 – 95% [91]. В некоторых исследованиях отмечена максимальная концентрация спор *Cladosporium* и *Alternaria* при относительной влажности воздуха 60 – 70% и положительная корреляция концентрации спор с относительной влажностью воздуха [161].

По данным некоторых исследователей, осадки являются наиболее важным фактором, влияющим на концентрацию спор *Cladosporium*. Отмечается повышение концентрации спор *Cladosporium* перед дождем и в течение 2 – 4 часов после. По мнению авторов, это может быть связано с увлажнением почвы, что способствует

росту плесени [100]. Корреляции численности спор *Alternaria* с осадками часто не удается проследить [120].

Одним из фактором, способствующих распространению спор, являются воздушные потоки, под воздействием которых споры рассеиваются (сухая дисперсия) [43]. Таким образом, в сухую и ветреную погоду будет наблюдаться увеличение концентрации спор в атмосферном воздухе, во время дождя уровень спор будет снижаться. Именно такие условия (например, летний полдень, когда температура воздуха и скорость ветра достигают наибольших значений) необходимы для повышения численности спор грибковых таксонов, обладающих свойствами аэроаллергенов – *Cladosporium* и *Alternaria*. Для *Aspergillus* и *Penicillium* это менее характерно. [43].

Споры *Alternaria* и *Cladosporium* определяются как непосредственно над поверхностью земли, так и на высоте 2000 м над землей, что подтверждает их способность перемещаться на значительные расстояния с потоками воздуха [75]. Увеличение концентрации спор *Alternaria* и *Cladosporium* в сухую ветреную погоду наблюдалось в Великобритании [99]. В исследовании, проведенном в Тайвани, отмечено повышение концентрации спор *Alternaria* и *Cladosporium* при незначительной скорости ветра (1 м\с) [161].

Еще одним важным фактором, лежащим в основе сезонных колебаний концентрации спор, является наличие субстрата, на котором грибы могут расти. Зимой и ранней весной, когда из-за снегового покрова субстратов для развития мицелия недостаточно, споры в воздухе отсутствуют или их концентрация низкая [100, 106]. Субстратом для роста некоторых грибов являются определенные растения. Так, грибы рода *Alternaria* являются частым паразитом и сапрофитом сельскохозяйственных зерновых культур, повышение концентрации спор наблюдается в период уборки урожая [66].

Техногенные изменения естественных природных условий оказали воздействие на распространенность плесневых грибов. По данным исследований, в условиях северных и умеренных широт, концентрация таксонов, обладающих свойствами аллергенов, наблюдается преимущественно на территории городов по сравнению с

природными территориями [5, 151]. В условиях крупных густонаселенных мегаполисов, особенности микроклимата и экологическая обстановка обуславливают характерные особенности сезонной и суточной динамики концентрации спор [106]. Это особенно заметно в приземных слоях воздуха. Так, в центральных районах г. Москвы концентрация потенциально аллергенных грибковых спор в июне-августе в приземном воздухе достигала 50% от общего числа грибковых спор. В условиях глобального потепления климата, повышение среднесуточной температуры воздуха и концентрации CO₂ приводит к повышению численности плесневых грибов рода *Alternaria* в регионах Центральной, Южной и Северной Европы [120]. Установлена взаимосвязь между интенсивностью дорожного движения и наличием специфических IgE к *Alternaria*. Наблюдается более интенсивный рост таксонов *Alternaria* и *Cladosporium* в пределах 5-10 м от городских автомагистралей [43].

Сельскохозяйственная деятельность также оказывает влияние на состав частиц атмосферного воздуха. Почва является основным резервуаром микроскопических грибов в природных условиях. Поля, засеянные зерновыми культурами, пастбища являются источниками спор *Alternaria* и *Cladosporium*. Число грибковых спор, в том числе *Alternaria*, выше в сельскохозяйственных регионах, где в несколько раз превышает норму во время уборки урожая, когда происходит разрушение субстрата, зараженного грибами, что сопровождается повышением содержания в воздухе грибковых спор, и могут образовываться так называемые «облака» из спор [43, 111]. На полях на высоте 1-2 м над уровнем почвы содержание спор в 10-20 раз превышает фоновые значения [43]. Повышение численности грибковых спор наблюдается также вокруг птицефабрик, пастбищ и лесопилок [111, 120].

По данным аэропалинологических исследований по всему миру, в численном отношении преобладают споры *Cladosporium*, хотя иногда, в условиях сухого и теплого климата, могут преобладать споры *Alternaria*.

Важно отметить, что споры многих потенциально опасных грибковых таксонов могут присутствовать в различных помещениях в качестве компонента пыли [32]. Существует предположение, что основным источником этих спор является

проникновение их с воздухом и пылью из внешней среды. По данным исследований, при численности спор *Alternaria* в атмосферном воздухе на уровне 7500 спор/м³, концентрация спор внутри помещений составляла до 280 спор/м³ [111]. Плесневые грибы обладают способностью к образованию колонии на различных материалах. Грибковые споры могут рассеиваться с помощью воздушных потоков из подвалов на другие этажи, в том числе и в жилые помещения [43].

Внутри жилых помещений присутствие плесеней наблюдается обычно в местах с высокой влажностью (таких как места протечек и ванная комната), кроме того, плесень может расти на домашних растениях, в местах хранения продуктов; также и сами продукты, например, овощи и фрукты, хлеб, могут быть поражены плесенью [43]. Ряд грибковых таксонов (в том числе *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*) могут заселять обои. *Penicillium* может использоваться в качестве среды для роста фундаменты. В деревянных домах плесневые грибы присутствуют в большем количестве, чем в бетонных [106].

Качественный и количественный состав грибковых спор в помещениях, как правило, отличается от такового в атмосферном воздухе. В составе проб воздуха и пыли различных жилых помещений чаще других обнаруживают грибы таксонов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Cladosporium*. Недавнее исследование, проведенное в Великобритании с целью изучения содержания спор в воздухе (MAARA – Midlands Asthma and Allergy Research Association) показало, что названные выше 4 таксона вместе являются источником около 15% всех обнаруживаемых спор [123]. В пробах, взятых из различных помещений, доля *Penicillium* составляет 89,4 и 93,6% в составе воздуха и пыли, соответственно, аналогично *Aspergillus* – 81,7 и 88,5%, *Cladosporium* – 58,9 и 44,9% *Alternaria* 11,1% и 29,5% [43].

Абсолютная концентрация спор измеряется как число спор, содержащихся в 1 кубометре воздуха. Концентрация спор в воздухе может варьировать от 0 до 1000000 в спор/м³, превышая среднюю концентрацию пыли в атмосферном воздухе в 100 – 1000 раз [151]. Как правило, в количественном отношении

преобладают споры *Cladosporium*, составляя до 72,1% в составе атмосферного воздуха [146, 100, 95]. Споры *Alternaria* также входят в число наиболее часто выявляемых.

Пороговый уровень спор, который необходим для формирования сенсибилизации и возникновения клинических проявлений аллергических заболеваний у сенсибилизированных пациентов, различен для разных таксонов. По данным проведенного в Польше исследования, сенсибилизация к аллергенам *Alternaria* может развиваться при концентрации спор более 80 спор/м³, повышение числа спор выше 100 спор/м³ сопровождается появлением симптомов аллергических заболеваний, выше 300 спор/м³ – симптомами обострения бронхиальной астмы [77, 97]. Для представителей рода *Cladosporium* пороговый уровень, необходимый для появления симптомов, составляет 3000 спор/м³. При достижении данной концентрации грибковых спор могут развиваться симптомы бронхиальной астмы. Безопасным для пациентов с предрасположенностью к атопии считается уровень концентрации спор 10 спор/м³ [112].

В Центральной и Восточной Европе превышение пороговой концентрации спор *Alternaria* в 80 спор/м³ наблюдалось на протяжении от 8 до 86 дней, превышение концентрации в 300 спор/м³ – от 0 до 1 дней на севере и до 29 дней в центральных и западных регионах [104].

Данные мониторинга грибковых спор в атмосферном воздухе различных регионов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Данные мониторинга грибковых спор в атмосферном воздухе в различных регионах (пиковые значения).

Регион	<i>Alternaria</i>	<i>Cladosporium</i>
Москва [34]	55 спор/м ³	3657 спор/м ³
Польша [90]	3766 спор/м ³	10000 спор/м ³
Турция [146]	630 КОЕ/м ³	235 КОЕ/м ³
Пермь [5]	33 КОЕ	235 КОЕ
Италия [54]	2100 спор/м ³	6272 спор/м ³

Иркутск [23]	-	1200 спор/м ³
Иордания [147]	6260 спор/сутки	110680 спор/сутки
Тайвань [161]	187 КОЕ/м ³	357 КОЕ/м ³
Стокгольм [100]	560 спор/м ³	34 800 спор/м ³
Индия [66]	200 спор/м ³	800 спор/м ³
Познань (Польша) [104]	2295 спор/м ³	-
Рига [104]	206 спор/м ³	-
Одесса [104]	987 спор/м ³	-
Днепропетровск [104]	575 спор/м ³	-
Симферополь [104]	689 спор/м ³	-
Пиренейский п-ов [120]	923 спор/м ³	-

Многочисленные исследования, проведенные в различных географических регионах мира с целью проанализировать состав и численность грибковых спор, а также оценить их сенсibiliзирующую активность, показали, что таксоны *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium* и *Penicillium* чаще других провоцируют проявления аллергии, при этом достаточно часто выявляются как в составе атмосферного воздуха так и во внутренней среде различных помещений во многих регионах мира [88, 137, 142, 150, 154].

Аллергенность спор может меняться под воздействием различных факторов окружающей среды, таких как погодные условия и загрязнение, как это описано для пыльцы растений [145].

Аэромониторинг не учитывает присутствие в воздухе других фрагментов грибов, таких как гифы, которые могут содержать аллергены, а также поврежденных спор. Тем не менее, информация о распространенности грибов в различных условиях, получаемая путем мониторинга спор в воздушной среде, является важной для понимания природы вариаций аллергенности спор грибов [90].

1.4. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с грибковой сенсibilизацией

Споры плесневых грибов могут проникать в дыхательные пути и являются этиологическим фактором, инициирующим развитие респираторных аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы и аллергического ринит [22, 140]. Споры грибов значительно мельче пылевых зерен, их размер составляет около 2 – 30 мкм (размер пыльцы – 10 – 100 мкм), что обуславливает возможность их проникновения достаточно глубоко в дистальные отделы бронхов, поэтому грибковую сенсibilизацию чаще всего связывают с развитием бронхиальной астмы [84, 151].

Подтверждения взаимосвязи бронхиальной астмы с грибковой сенсibilизацией были получены в многочисленных исследованиях [43, 68, 93, 136, 151]. Согласно данным различных авторов, грибковая сенсibilизация выявляется при астме с частотой до 80%, составляя 45% среди детей и 70% среди взрослых [151]. По данным Российских исследователей, встречаемость грибковой сенсibilизации при БА составила 28% в г. Москве, 12,7% в Ставропольском крае [43, 45]. Частота встречаемости бронхиальной астмы у детей с грибковой сенсibilизацией достигает 67,4% [21].

Исследования показали взаимосвязь сенсibilизации к *Alternaria* с бронхиальной астмой или аллергическим ринитом [43, 70, 84]. Наличие сенсibilизации к *Alternaria* служит фактором риска формирования бронхиальной астмы у детей раннего и школьного возраста [93, 136]. Большое исследование, проведенное в США среди 1286 детей с бронхиальной астмой, выявило у них положительные кожные пробы с *Alternaria* в 38,3% [79]. Показана связь грибковой сенсibilизации, включая гиперчувствительность к *Alternaria*, с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести [45, 24], для взрослых пациентов показана ассоциация ГС с тяжелым течением астмы, требующим применения методов интенсивной терапии и летальными исходами [48, 60, 62, 132, 151].

Грибковая сенсibilизация часто ассоциируется с синдромом гиперреактивности дыхательных путей [135]. У детей наблюдаются симптомы бронхиальной обструкции (визинг) в раннем возрасте, что заставляет рассматривать таких детей как пациентов с высоким риском формирования бронхиальной астмы [93, 135]. Показана ассоциация раннего визинга с концентрацией *Alternaria*, *Cladosporium* и *Penicillium* внутри помещений [57]. Подавляющее большинство пациентов с сенсibilизацией к *Alternaria* (86% пациентов с уровнем IgE более 0,35 IU/ml и 99% пациентов с уровнем IgE более 16 IU/ml) демонстрировали положительный бронхопровокационный тест с *Alternaria* [80]. Для пациентов с сенсibilизацией к *Alternaria* характерен положительный бронхопровокационный тест с алергокомпонентом Alt a 1 [116, 124].

Так как повышение численности грибковых спор в атмосферном воздухе наблюдается в теплое время года (с апреля по октябрь), симптомы грибковой аллергии необходимо дифференцировать с проявлениями поллиноза [34]. У пациентов с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria* и *Cladosporium* наблюдается сезонная динамика симптомов БА, что связано с сезонными колебаниями уровня грибковых спор в атмосферном воздухе. Так, для Южной Европы характерны обострения бронхиальной астмы в мае-июне и июле-августе, для стран Северной Европы – в июле и августе. Коррекция базисной терапии с повышением дозы ингаляционных глюкокортикостероидов в эти периоды может улучшить течение БА у таких пациентов [65].

Сенсibilизация к *Alternaria* связана с развитием аллергического ринита вне взаимосвязи с БА [138]. Кроме того, наличие сенсibilизации к грибам встречается при круглогодичном аллергическом рините (11,2% -26%) [21, 43]. При сочетании бронхиальной астмы и круглогодичного аллергического ринита преобладает сенсibilизация к *Penicillium* (41,1% - 10,2%), *Aspergillus* (18,9% - 33,3%), *Alternaria* (13,2% - 26,3%) [1, 43, 45, 89]. По данным литературы, моносенсibilизация при грибковой аллергии наблюдается у более чем 75% сенсibilизированных пациентов, причем причинными алергенами чаще являются *Alternaria alternata* (возможно, главным образом за счет Alt a 1). Моносенсibilизация к *Cladosporium*,

Aspergillus и *Penicillium* наблюдалась, по данным исследований, не более чем у 1%, что может свидетельствовать о высоком перекрестно-реагирующем потенциале этих грибов [72].

Так как плесневые грибы обнаружены в жилых помещениях, как и клещи рода *Dermatophagoides*, они выступают в роли аллергенов в составе домашней пыли. Распространенность ко-сенсibilизации к клещам домашней пыли и грибковым аллергенам по результатам различных исследований составляет до 80% [6]. Рост плесневых грибов в жилых помещениях, вероятно, является фактором, способствующим формированию грибковой сенсibilизации, однако мнения исследователей по поводу наличия такого рода корреляции часто не совпадают [6]. По данным исследования в США в домах, где проживал хотя бы один ребенок с БА, выявлена более высокая концентрация спор *Cladosporium*, *Aspergillus* и *Penicillium*, но не *Alternaria* [122]. Грибы *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и *Penicillium* присутствовали в более высокой концентрации в домах пациентов с БА, кроме того, обострение симптомов бронхиальной астмы коррелирует с более высокой концентрацией данных грибов в помещении [149].

Alternaria может также определяться внутри помещений, особенно в условиях повышенной влажности, например в ванной или при образовании конденсата, и является одним из факторов так называемого «sick building syndrome» [111]. Содержание *Alternaria* в составе домашней пыли ассоциировано с повышением уровня специфических IgE к *Alternaria* у детей [127]. Однако, клиническое значение *Alternaria* как аллергена внутри помещений недостаточно глубоко изучено. Так как концентрация *Alternaria* внутри помещений взаимосвязана с уровнем спор во внешней среде, изолированно роль *Alternaria* как аэроаллергена внутренней среды помещений сложно оценить. Однако, недавно проведенное исследование в Бостоне показало взаимосвязь содержания спор *Alternaria* в домашней пыли и эпизодов визинга у детей до года, что свидетельствует о важной роли *Alternaria* как аллергена в составе домашней пыли, особенно для детей [136].

1.5. Аллергокомпонентная диагностика грибковой сенсибилизации

На протяжении десятилетий диагностика грибковой аллергии основывалась на анамнестических данных, а также *in vivo* и *in vitro* исследованиях (RAST, ELISA, Western blot).

Определение уровня специфических IgE к грибковым экстрактам, а также постановка кожных прик-тестов с грибковыми экстрактами, на протяжении длительного времени применяется для проведения диагностики грибковой аллергии [38]. Однако необходимо признать, что на чувствительность и специфичность применяемых методов существенное влияние оказывает качество грибковых экстрактов [38, 107]. В связи с наличием перекрестной реактивности между экстрактами различных грибов, выявляемая гиперчувствительность к экстрактам не всегда является истиной сенсибилизацией. Часто не наблюдается достаточной корреляции между результатами различных тестов, и сравнительное исследование результатов, полученных *in vivo* и в ходе лабораторных исследований, затруднительно провести [111].

Видоспецифическую IgE-реактивность сложно подтвердить, используя только неочищенные экстракты, что вызывает существенные затруднения при проведении интерпретации результатов аллергологического обследования в клинической практике [111].

Молекулярная (или компонентная) аллергологическая диагностика дает возможность применять рекомбинантные или очищенные молекулы аллергенов вместо нативных экстрактов для определения спектра сенсибилизации пациента на молекулярном уровне [64, 111]. При этом одним из важных достоинств компонентной диагностики можно считать возможность дифференцировать истинную гиперчувствительность от сенсибилизации, обусловленной перекрестной реактивностью [84, 64].

Молекулярные компоненты представляют собой структурно и функционально гетерогенные семейства протеинов, включающие в себя ферменты, компоненты клеточной стенки, а также протеины с неизвестной функцией. После пыльцы и

клещей домашней пыли, грибы являются третьей группой аллергенов по количеству клонированных и охарактеризованных алергокомпонентов, число которых достигает 100 [72]. С филогенетической точки зрения все они могут быть разделены на два класса: видоспецифические и перекрестно-реагирующие аллергены. Мажорные аллергены (например *Alt a 1*, *Asp f 1*, *Cop c 1*) являются видоспецифичными молекулами, встречающимися только у данного вида (на основании исследования 22 полностью секвенированных грибковых геномов) [72]. За исключением этих, и еще некоторых других протеинов, большинство грибковых аллергенов являются перекрестно-реагирующими структурами, относящимися к различным семействам белков [72].

Под перекрестной реактивностью обычно понимают способность IgE, исходно имеющих специфичность к одному аллергену, взаимодействовать со структурно сходным компонентом другого аллергена, что связано со способностью антигенсвязывающих участков антител взаимодействовать с общими эпитопами различных антигенов [33]. Для появления перекрестной реактивности необходимо не менее чем 50% идентичность гомологичных аллергенов [151].

Перекрестная реактивность между грибковыми аллергенами хорошо объясняется таксономическим родством между родами и видами различных грибов, обладающих свойствами аллергенов, и описана для около 20 грибковых аллергенов (таблица 4).

Таблица 4

Перекрестно-реагирующие грибковые аллергены [72, 151]

Семейство протеинов	Мол. масса	Виды (аллергены)
MnSOD`s	22-25	Asp f 6, Maia s 11
Cyclophilina	16-20	Asp f 11, Asp f 27, Mala s 6, Psi c 2
Thioredoxine	10-12	Asp f 28, Cop c 2, Mala s 13
Serin proteases	28-35	Pen c 2, Pen c 13
Enolases	45-48	Alt a 6, Asp f 22, Cla h 6, Cur l 3, Pen c 22

P1 ribosomal proteins	11-12	Alt a 12, Cla h 12, Pen b 26
P2 ribosomal proteins	11-12	Alt a 5, Cla h 5, Asp f 8, Fus c 1
Heat shock proteins	80-90	Alt a 3, Asp f 12, Mala s 10
Peroxisomal proteins	17-19	Asp f 3, Mala f 3, Mala f 4, Pen c 3
NTF2		<i>A.alternata, C.herbarum</i>

Перекрестная реактивность является важным компонентом грибковой сенсibilизации. Если с точки зрения клинициста аллерген – это фактор, вызывающий реакции гиперчувствительности, происходящий из одного источника (например, пыльца березы или эпидермис кошки), то с биологической точки зрения аллерген – это отдельный белок, кодируемый одной мРНК, способный индуцировать переключение В-лимфоцитов на продукцию IgE. Многие из таких протеинов обладают перекрестной реактивностью, сложным феноменом, затрудняющим диагностику грибковой сенсibilизации.

Наиболее важные структуры, проявляющие перекрестную реактивность, представляют собой филогенетически консервативные белки, такие как MnSOD, cyclophilin, thiredoxine, enolase, heat shock proteins, proteases, ribosomal и peroxisomal proteins. Все эти протеины являются типичными семействами пан-аллергенов и демонстрируют высокую перекрестную реактивность в экспериментах *in vitro*, а также *in vivo* (способны вызывать положительную кожную реакцию).

Клиническое значение перекрестной реактивности между различными видами грибов пока плохо изучено. CCD, которые ранее рассматривались как играющие важную роль при грибковой сенсibilизации, не имеют большого клинического значения, однако, могут быть причиной большого числа ложноположительных серологических тестов. Исследования с использованием высокоочищенных рекомбинантных аллергенов, демонстрируют перекрестную реактивность между гомологичными грибковыми протеинами и могут иметь решающее значение в диагностике аллергических заболеваний [72].

Клиническое значение *Alternaria* как респираторного аллергена достаточно хорошо изучено. Хотя начиная с 1990 года было идентифицировано 13 белков

Alternaria, обладающих свойствами аллергенных, и они были одобрены WHO-IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee, *Alt a 1* рассматривается в качестве единственного специфичного компонента при гиперчувствительности к грибам рода *Alternaria*, выявляемого у 98% пациентов, сенсibilизированных к *Alternaria* [108, 151]. Содержание *Alt a 1* в диагностических экстрактах может варьировать, другие аллергенные белки имеют сходство с гомологичным белками таксономически неродственных грибов и являются минорными. Диагностическое и клиническое значение других аллергенных белков, за исключением *Alt a 1*, в отношении *Alternaria*, непонятно [111].

1.6. Особенности течения сочетанной грибковой сенсibilизации у больных поллинозом

Процент полисенсibilизации выше среди пациентов с респираторной аллергией [69]. Более 50% пациентов с клиническими проявлениями аллергического ринита и бронхиальной астмы имеют сенсibilизацию более чем к одному аллергену [87].

При сезонных проявлениях респираторной аллергии основным этиологическим фактором является сенсibilизация к травам (39%), березе и *Alternaria* (23%) [50]. Пациенты с бронхиальной астмой, имеющие сенсibilизацию к пыльце деревьев, трав и *Alternaria*, имеют ярко выраженный сезонный характер течения заболевания с обострениями в теплое время года, в соответствии с повышением уровня аллергенов в атмосферном воздухе [65]. При этом моносенсibilизация определяется у 25%, полисенсibilизация у 75% пациентов [50].

Наличие ко-сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам у детей с АР и БА сопровождается более выраженными симптомами со стороны верхних и нижних дыхательных путей, худшим контролем астмы и более продолжительным периодом обострения [110].

Наличие сенсibilизации к нескольким аллергенам существенно влияет на выбор терапевтической стратегии. Так, при выборе аллергена для АСИТ можно

учитывать все выявленные у пациента аллергии и сенсibilизации (включая клинически не значимые) (США) [71] или использовать один наиболее значимый аллерген (максимум два или три) (Европа).

Полисенсibilизация часто способствует развитию коморбидных состояний, когда имеется сочетание нескольких заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или возникающих одновременно вне зависимости от активности каждого из них. Коморбидность приводит к полипрагмазии, что снижает контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациента и снижает приверженность к лечению.

Данные о распространенности сочетанной пылевой и грибковой сенсibilизации в литературе очень немногочисленны. По данным литературы, наиболее часто встречается сочетанная сенсibilизация к грибковым и бытовым (21%), а также грибковым и эпидермальным аллергенам (17%) [15]. Распространенность сочетанной сенсibilизации к грибковым и пылевым аллергенам в г. Москве составила 20,56%, среди грибковых аллергенов лидировала сенсibilизация к *Alternaria* [4]. Распространенность сочетанной сенсibilизации к грибковым и пылевым аллергенам в Якутии составила 15% (грибы и полынь) и 10% (грибы и луговые травы). Данные по сочетанной сенсibilизации представлены в таблице (таблица 5).

Таблица 5

Распространенность сочетанной пылевой и грибковой сенсibilизации в различных регионах.

	<i>Alternaria</i> + деревья	<i>Alternaria</i> + луговые	<i>Alternaria</i> + сорные
Москва [6]	64%	32%	40%
Москва [4]	57,95-76,14%	39,77%	56,82%
Республика Саха (Якутия) [15]	-	8-10%	15%

В случае сочетанной грибковой и пыльцевой сенсibilизации, определение виновного аллергена в условиях одновременного присутствия в воздухе как пыльцы, так и спор, существенно затруднено.

Применение компонентной диагностики позволяет выявить мажорные и перекрестно-реагирующие молекулы аллергенов, дифференцировать истинную сенсibilизацию и сенсibilизацию вследствие перекрестной реактивности, что позволяет оптимизировать как выбор АСИТ, так и назначение симптоматической терапии, коррекцию базисной терапии бронхиальной астмы, следовательно, повысить эффективность и снизить стоимость терапии.

Таким образом, существует необходимость разработки алгоритма терапевтической стратегии у пациентов с сочетанной грибковой и пыльцевой сенсibilизацией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Частном образовательном учреждении образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», обследование и наблюдение пациентов проведено на базе АО «ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии».

2.1. Материалы исследования.

В дизайн исследования включены 2 этапа – аэропалинологический мониторинг и клинико-аллергологические исследования, он представлен на Рисунке 3.



Рисунок 3. Дизайн исследования

2.2. Аэропалинологические исследования

На первом этапе работы были проведены аэропалинологические наблюдения, проводимые в период вегетации (с 1 апреля по 30 сентября) на протяжении шести лет (2015-2020 гг.) в черте города Самара (в Ленинском и Советском районах).

Биологические частицы атмосферного воздуха улавливали посредством ловушки-импактора оригинальной конструкции, волюметрическим методом (стандартное входное отверстие 2/14 мм, Penza STI Center Fact Sheet No. 51-03, скорость воздушного потока 10 л/мин) на предметные стекла с нанесенной на них специальной смесью на основе воска и вазелина. Ловушка помещалась на уровне 10 м над поверхностью земли, операционное время составляло 25 минут на каждое предметное стекло, трижды в день в 8, 14, 20 часов. В дальнейшем в полученных образцах подсчитывали число грибковых спор и устанавливали их принадлежность к тем или иным таксономическим группам. Концентрацию (абсолютное содержание) спор грибов рассчитывали, ориентируясь на рекомендации Н.Р. Мейер-Меликян (1999). Пороговыми значениями считали 100 спор/м³ для *Alternaria* и 3000 спор/м³ для *Cladosporium* [133]. С целью таксономической идентификации грибковых спор были использованы пособия по споро-пыльцевому анализу (Астафьева Н.Г., Адо В.А., 1986; Мейер-Меликян Н.Р., Северова Е.Э., 1999).

Обработка предметных стекол, подсчет численности и таксономической принадлежности грибковых спор был проведен сотрудником кафедры экологии, ботаники и охраны природы ФГАУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» кандидатом биологических наук Н.В. Власовой (зав. кафедры – доктор биологических наук, профессор Л.М. Кавеленова).

2.3. Методы клинико-аллергологического обследования

На втором этапе были проведены клинико-аллергологические исследования. Обследовано 494 пациента с симптомами ринита и астмы, среди них 68% (336 человек) составили дети в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $7,7 \pm 3,8$) и 32% (158 человек) - взрослые от 18 до 70 лет (средний возраст $43,1 \pm 14,2$), среди обследованных было 50% - лица мужского пола и 50% - женского.

При формировании группы пациентов учитывались следующие критерии:

- возраст: дети от 3 до 17 лет; взрослые от 18 до 70 лет;
- наличие симптомов ринита и/или бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести.

Диагностика аллергических заболеваний проведена согласно соответствующим Федеральным клиническим рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) [2017] и аллергического ринита (АР) [2018] [38, 39]. Исследования одобрены Этическим комитетом при Медицинском университете «Реавиз» (протокол N 24 от 19 ноября 2018 г.).

Специфические IgE к четырем видам плесневых грибов, а также пыльцевым, эпидермальным и бытовым аллергенам определяли методом иммуноблота («Респираторная панель» RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Германия). В состав панели входили аллергены: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, смесь луговых (злаковых) трав, рожь (пыльца), береза, ольха, лещина, дуб, полынь, подорожник, собака, кошка, лошадь, хомяк, морская свинка, кролик, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*. Уровень специфических IgE – антител определяли в международных единицах (IU/ml), а также в классах 0-6 (таблица 6).

Таблица 6

Референсные значения уровня sIgE-АТ

Значение показателя (IU/ml)	Уровень специфических IgE-АТ	класс
0-0,35	отсутствует	0
0,35 -0,69	пороговый уровень	1 класс

0,7 – 3,49	умеренно увеличенный уровень	2 класс
3,5 – 17,49	значительно увеличенный уровень	3 класс
17,50 – 49,9	высокий уровень	4 класс
50,0 – 100,0	очень высокий уровень	5 класс
более 100	исключительно высокий уровень	6 класс

Аллергокомпонентная диагностика - определение специфических IgE к главным аллергокомпонентам грибов рода *Alternaria* (rAlt a1, рекомбинантный, мажорный, m229), *Aspergillus* (rAsp f1, рекомбинантный, m218) - проведена на приборе Phadia 250 с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap ISAC (Thermo Fisher Scientific, Швеция). Метод ImmunoCAP рекомендован FDA (Food and Drug Administration) с целью точной диагностики аллергии и с 2007 г. признан ВОЗ как «золотой стандарт» лабораторной аллергологической диагностики. Высокая чувствительность и специфичность данного метода были подтверждены клиническими исследованиями [164, 59].

Аллергокомпонентная диагностика проведена двум группам пациентов.

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

Вторая группа включала 50 пациентов с сенсibilизацией к пыльце полыни и симптомами АР и БА в июле-сентябре, среди них 10% дети (средний возраст $16,4 \pm 0,5$) и 90% взрослые (средний возраст $34,9 \pm 10,1$), 38% - лица мужского пола и 62% - женского. У данной группы пациентов было проведено определение специфических IgE к мажорным аллергокомпонентам полыни, амброзии

полыннолистной, грибам рода *Alternaria* и *Aspergillus* (nArt v 1, nAmb a 1, rAlt a 1, rAsp f 1) и нативному экстракту *Cladosporium*.

Всем пациентам проведена оценка клинической характеристики пыльцевой и грибковой аллергии, динамическое наблюдение осуществлялось на протяжении двух лет (2018-2019 гг.).

В план клинико-функционального обследования пациентов были включены исследования: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (функционально-фармакологическая проба с сальбутамолом в ингаляционной дозе 100 мкг у детей и 200 мкг у взрослых.). При наличии показаний пациентам дополнительно были проведены консультации специалистов: оториноларинголога, пульмонолога.

2.4. Методы статистической обработки данных

При обработке полученных данных были применены общепринятые современные методы вариационной статистики (Гланц С., 1999; Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2006). Предварительно для оценки нормальности эмпирических распределений использовался критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения признаков значимость различия в группах оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении признаков, отличных от нормального, применялись непараметрические методы статистического анализа: ранговый корреляционный анализ по Спирмену, расчет отношения шансов (ОШ), относительного риска (RR). Для анализа значимости различий для частотных показателей были использованы таблицы сопряженности и применен критерий χ^2 , точный критерия Фишера (F). Для приводимых в работе параметров были использованы следующие обозначения: $M \pm m$ – среднее значение и ошибка среднего, n – размер анализируемой группы, r_s – коэффициент корреляции Спирмена, p – достигнутый уровень значимости (критическое значение уровня

значимости принимали равным 5%). Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ AtteStat, версия 10.5.1, статистических формул программы Microsoft Excel (версия 16.43 (20110804); ИД продукта: 04242-000-000004; лицензия: корпоративная лицензия 2019).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Закономерности распространения спор плесневых грибов в г. Самара

На протяжении с 2015 по 2020 гг. с апреля по октябрь проводился ежедневный мониторинг содержания спор плесневых грибов в атмосферном воздухе двух районов в черте города Самары.

В результате шестилетнего аэропалинологического мониторинга были идентифицированы доминирующие виды спор грибов, которые составили 1/3 (в среднем 34,4%) общего числа грибковых спор в воздушной среде г. Самары - споры таксонов *Alternaria* и *Cladosporium*: 17,9% - 19,4%, соответственно, ($p=0,7081$) (таблица 7).

Таблица 7.

Удельный вес спор *Alternaria* и *Cladosporium* (% от среднегодового объема всех спор).

год	<i>Cladosporium</i>	<i>Alternaria</i>	p
2015	65,6	21,3	0,0001
2016	10,9	19,8	0,0001
2017	18,9	18,7	0,5006
2018	18,2	24,5	0,0001
2019	13,2	13,1	0,8000
2020	20,1	20,0	0,0699

Примечание: значение p указано при сравнении численности спор *Alternaria* и *Cladosporium*

Споры этих грибов определялись на протяжении практически всего периода наблюдения с 1 апреля по 30 сентября, их численность варьировала от года к году. Средняя продолжительность вегетационного периода составила 178 дней (2015 год – 183 дней, 2016 год – 179 дня, 2017 год – 175 дней, 2018 год – 178 день, 2019 год – 172 дня, 2020 год – 183 дня).

Суммарное годовое содержание спор и удельный вес спор различных таксонов варьировал на протяжении шести лет наблюдения (рисунок 4).

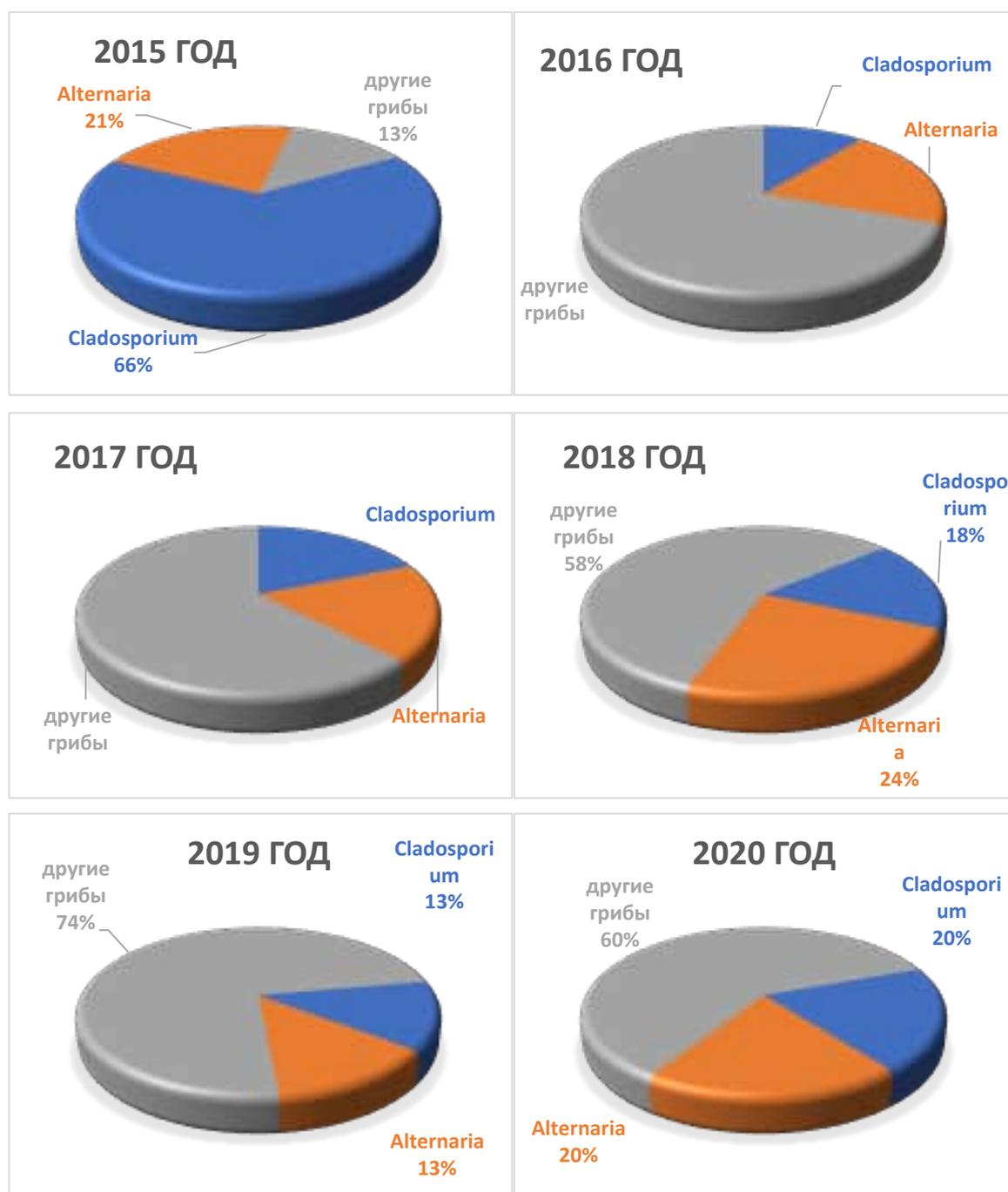


Рисунок 4 -Удельный вес спор плесневых грибов в г. Самара.

В отношении численности в 2016 и 2018 гг. споры грибов *Alternaria* преобладали над *Cladosporium*, составив 19,8 против 10,9%, и 24,5 против 18,2%,

соответственно, ($p=0,0001$). На протяжении 2017, 2019 и 2020 гг. различия в численности спор *Alternaria* и *Cladosporium* оставались статистически не значимыми. В 2015 г. наблюдалось доминирование количества спор грибов таксона *Cladosporium* над *Alternaria* - 65,6%-21,3%, соответственно, ($p=0,0001$).

В процессе исследования был проведен анализ сезонной динамики концентрации спор. Удельный вес спор таксона *Cladosporium* в среднем составил 19.4% от общего числа грибных спор. Можно выделить несколько периодов, когда численность спор грибов рода *Cladosporium* была наибольшей – вторая-третья декада апреля, конец июля - начало августа, первая-вторая декада сентября, максимальные значения численности спор определялись на уровне средних показателей и практически не превышали порогового уровня 3000 спор/м³ (превышение порогового уровня зарегистрировано для 3х дней за 6 лет наблюдения) (рисунок 5).

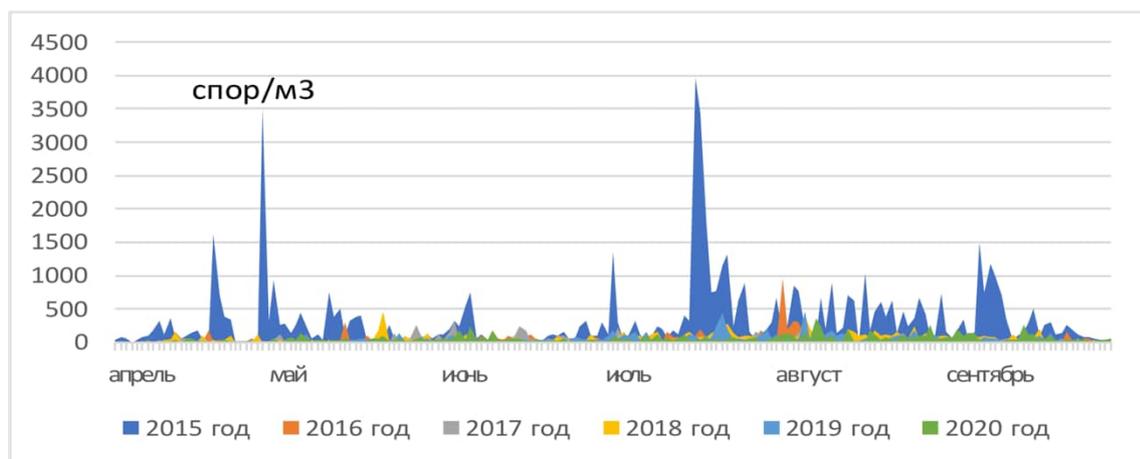


Рисунок 5 - Среднее содержание спор грибов *Cladosporium* в воздухе г. Самары, 2015-2020 гг.

Удельный вес спор таксона *Alternaria* за шестилетний период составил в среднем 17,9% от общего числа грибных спор. Споры *Alternaria* определялись в атмосферном воздухе г. Самары на протяжении всего периода наблюдения. Продолжительность вегетационного периода *Alternaria* составила от 173 до 181 дней. Максимальные значения наблюдались в июле, августе и сентябре (рисунок 6).

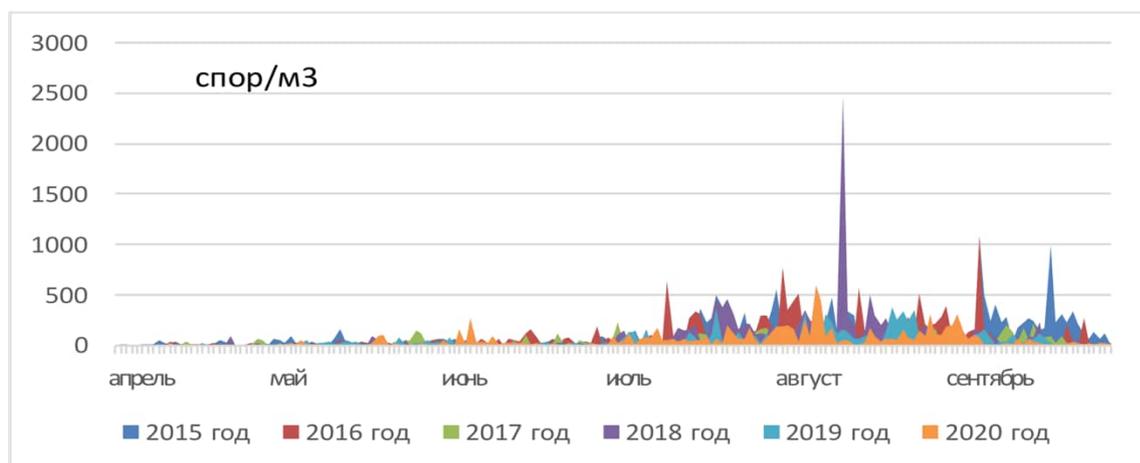


Рисунок 6 - Среднее содержание спор грибов *Alternaria* в воздухе г. Самары, 2015-2020 гг.

Для спор *Alternaria* пять из анализируемых шести лет сезонная динамика характеризовалась несимметричностью и подъемом от минимума в апреле к максимуму в августе, причем высота августовского пика менялась по годам четырехкратно. Исключение составил 2015 год, когда максимум показателя был достигнут в сентябре.

Вегетационный период *Alternaria* продолжался со 2 апреля (2015 год) – 11 апреля (2019 год) до 29-30 сентября. Дни с наибольшей концентрацией спор отмечены в разные годы в августе или первой декаде сентября (таблица 8).

Таблица 8

Характеристика вегетационного периода грибов рода *Alternaria*, Самара 2015-2020 гг.

<i>Alternaria</i>	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Начало периода вегетации	02.04	06.04	09.04	06.04	11.04	05.04
Окончание периода вегетации	29.09	30.09	29.09	30.09	30.09	30.09
Продолжительность периода вегетации	181 день	178 дней	174 дня	178 дней	173 дня	179 дней
День с наибольшей численность спор	06.09	06.09	23.08	12.08	21.08	07.08

% от общего числа спор	22,2%	19,2%	17,1%	24,0%	13,1%	19,5%
Число дней с концентрацией спор выше 100 спор/м ³	65	48	25	51	29	31

Продолжительность вегетационного периода грибов *Cladosporium* составила от 173 до 182 дней, с 1 апреля (2015 год) – 10 апреля (2019 год) по 28-30 сентября (таблица 9).

Таблица 9

Характеристика вегетационного периода грибов рода *Cladosporium* Самара, 2015-2020 гг.

<i>Cladosporium</i>	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Начало периода вегетации	01.04	05.04	09.04	08.04	10.04	04.04
Окончание периода вегетации	29.09	30.09	28.09	29.09	30.09	30.09
Продолжительность периода вегетации	182	178	173	175	174	179
День с наибольшей численность спор	16.07	01.08	02.07	20.05	05.08	07.08
% от общего числа спор	64,9%	9,9%	19,3%	18,0%	13,2%	20,1%
Число дней с концентрацией спор выше 3000 спор/м ³	3	0	0	0	0	0

Проанализирована частота дней, превышающих пороговое значение численности спор *Alternaria* 100 спор/м³, что является порогом появления симптомов ринита и астмы у сенсibilизированных пациентов. Данный показатель варьировал в разные годы от 25 до 65 дней, что составляет 6 до 81% за месяц, максимальные значения были зафиксированы в июле-сентябре (рисунок 7).

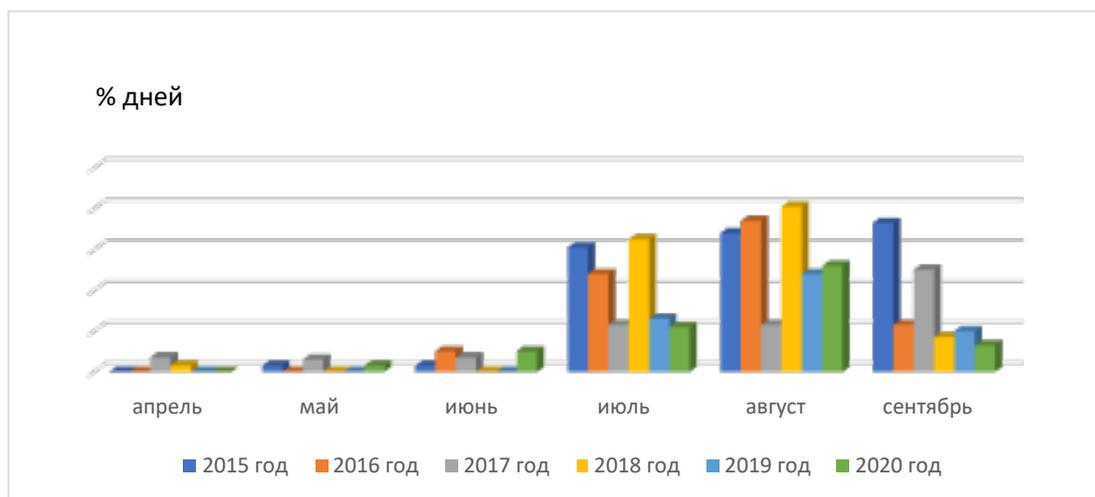


Рисунок 7 - Удельный вес дней с превышением пороговых значений выше 100 спор/м³ для грибов рода *Alternaria*, г. Самара, 2015-2020 гг.

Для *Cladosporium* на протяжении 2016-2020 гг. преобладали периоды, когда численность спор в воздухе не превышала 100 спор/м³ (123-140 дней). Более вариабельны были периоды с отсутствием спор (11-27 дней) и определение спор в количестве 500-1000 на кубический метр (от 20 до 35 дней). Уровень спор *Cladosporium* в 3000 спор/м³ был превышен только в 2015 году, число таких дней было 3 (таблица 9).

Для анализа условий, в которых происходило формирование пула пыльцевых зерен и спор грибов – источников аллергенных компонентов, были собраны данные о погодных условиях вегетационных периодов 2015-2020 гг. При этом мы ориентировались на данные ФГБУ «Приволжское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды». По среднемесячным показателям температуры и количества осадков были построены диаграммы, позволившие сопоставить условия рассматриваемых сезонов (рисунок 8).

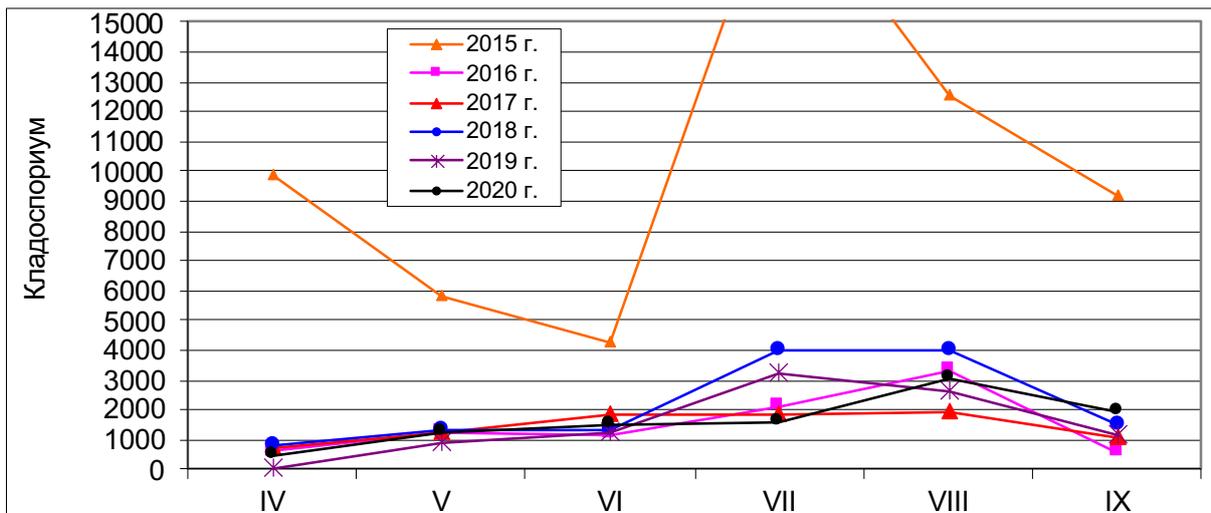
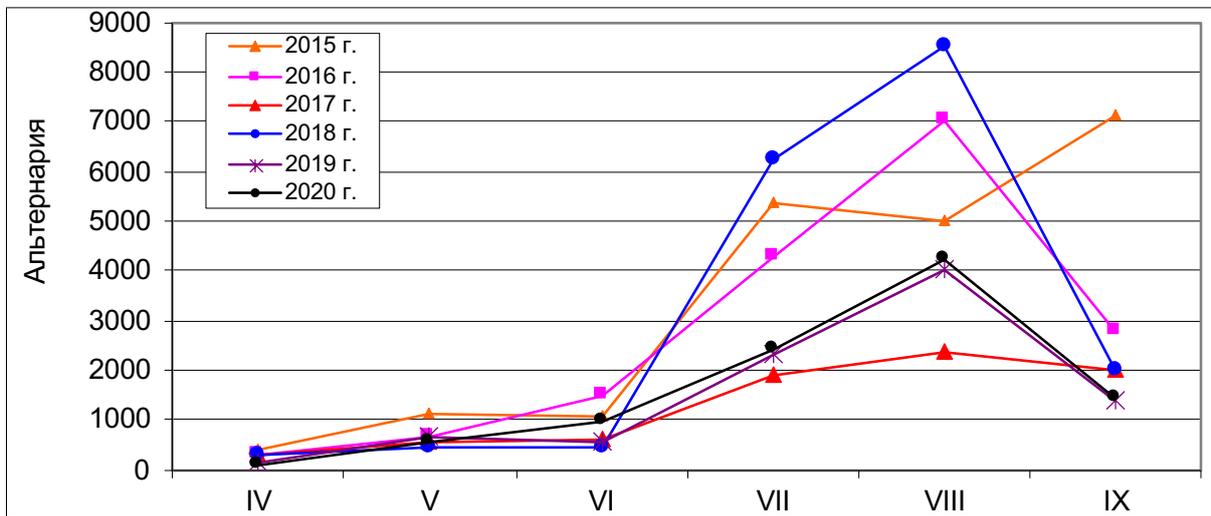
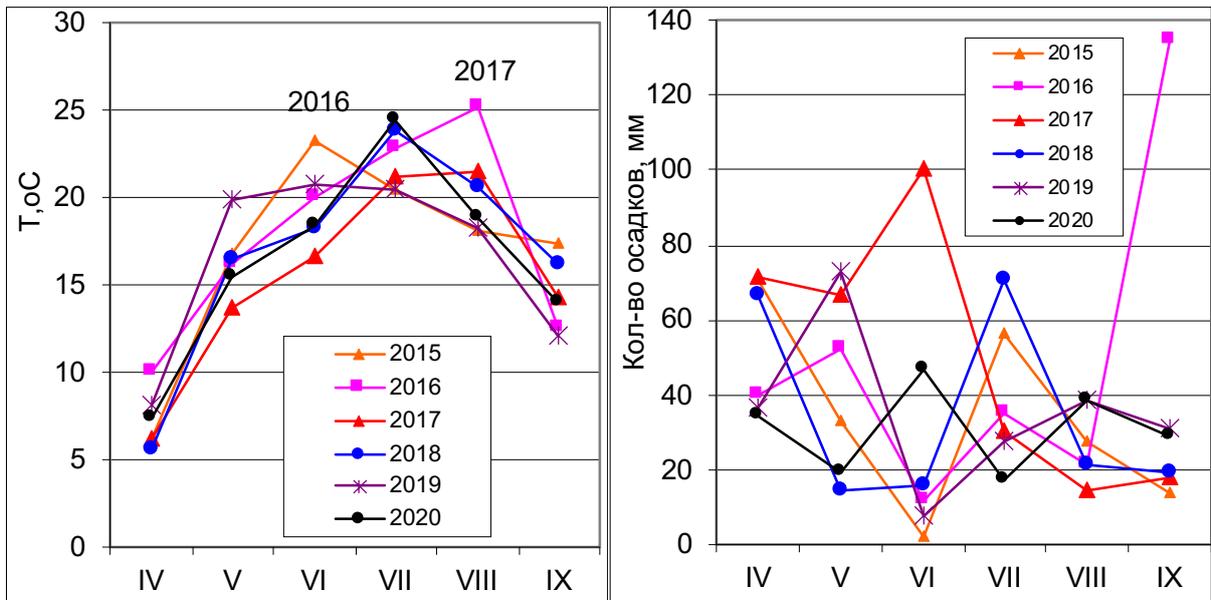


Рисунок 8 - Изменчивость сезонной динамики температуры, осадков и концентрации спор грибов, 2015-2020, г. Самара.

Погодные условия 2015 г. года характеризовались более ранним, чем в среднем за период наблюдения, повышением температуры воздуха и низким количеством осадков и вызвали повышенные уровни спор *Cladosporium*, которые не наблюдались впоследствии, и повышение численности спор *Alternaria* в сентябре. Вегетационный период 2017 г. характеризовался пониженным уровнем температуры, особо влажными условиями в начале вегетационного периода и в качестве следствия данных показателей – пониженным уровнем присутствия всех изучавшихся групп грибов.

3.2. Календарь спорообразования для г. Самара (2015-2020 гг.)

Основываясь на полученных результатах исследования, был составлен ориентировочный календарь спорообразования для Самарского региона. Концентрация содержащихся в воздухе грибковых спор показана цветом в зависимости от степени выраженности, причем для *Cladosporium* и *Alternaria* значения различны. При составлении календаря спорообразования, данные о числе спор в атмосферном воздухе усредняли за декаду (рисунок 9).

Спор/месяц	апрель			май			июнь			июль			август			сентябрь		
<i>Alternaria</i>	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	orange	red	red	red	red	red	red	red	red	red	yellow	green
<i>Cladosporium</i>	green	green	green	green	green	green	green	green	green	green	green	green						

Концентрация спор в м ³	<i>Cladosporium</i>	<i>Alternaria</i>
низкая	1-300	1-10
средняя	301-1000	11-30
высокая	1001-3000	31-100
Очень высокая	>3000	>100

Рисунок 9 - Календарь спорообразования, г. Самара 2015-2020 гг.

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

3.3. Этиологическая структура грибковой сенсibilизации

Было проведено клинико-аллергологическое обследование 494 пациентов с симптомами ринита и астмы, среди них 68% (n=336) составили дети в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $7,7 \pm 3,8$) и 32% (n=158) составили взрослые в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $43,1 \pm 14,2$), среди них 50% составили пациенты мужского и 50% женского пола.

У 25,9% (87/336) детей и 35,4% (56/158) взрослых пациентов сенсibilизации к тестируемым аллергенам выявлено не было. У 74,1% (249/336) детей и 64,5% (102/158) взрослых была диагностирована сенсibilизация к одному или нескольким респираторным аллергенам, клинически проявляющаяся как аллергический ринит и/или астма.

В спектре сенсibilизации у детей преобладала эпидермальная гиперчувствительность над пылевой – 69,0% и 53,8%, соответственно, ($\chi^2=12,2$, $p=0,0022$), у взрослых - пылевая над эпидермальной - 72,5% и 50,0%, соответственно, ($\chi^2=10,9$, $p=0,0042$) (Таблица 10).

Таблица 10

Частота сенсibilизации среди детей и взрослых с АР/БА (%).

Сенсibilизация (аллергены)	дети n=249	Взрослые n=102	p
пылевая	53,8% (134/249)	72,5% (74/102)	0,0052

эпидермальная	69,0% (172/249)	50,0% (51/102)	0,0034
бытовая	23,2% (58/249)	24,5% (25/102)	0,9707
грибковая	43,4% (108/249)	31,4% (32/102)	0,1138

Примечание. Указаны значения p при сравнении частоты выявления IgE-АТ у детей и взрослых.

Грибковая сенсibilизация была диагностирована в 43,4% (108/249) случаев у детей и в 31,4% (32/102) - у взрослых пациентов с АР/БА ($\chi^2=4,3$, $p=0,1138$). В 56,6% (141/249) случаев у детей и в 68,7% (70/102) у взрослых с ринитом и астмой sIgE к грибковым аллергенам отсутствовали, была выявлена сенсibilизация к респираторным аллергенам других групп.

В общем профиле сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам у пациентов доминировала сенсibilизация к березе - 25,3% (85/336) у детей и 24,7% (39/158) у взрослых ($\chi^2=0,02$, $p=0,9893$), полыни - 26,8% (90/336) у детей и 28,5% (45/158) у взрослых, ($\chi^2=0,2$, $p=0,9252$), грибам рода *Alternaria* - 31,5% (106/336) у детей и 16,5% (26/158) у взрослых с симптомами ринита/астмы ($\chi^2=12,5$, $p=0,0019$) (рисунок 10).

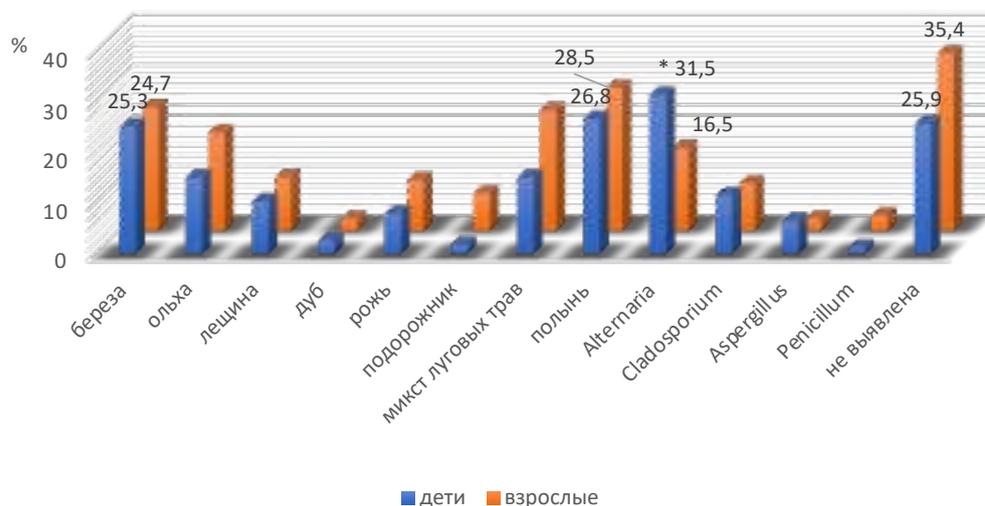


Рисунок 10 - Профиль сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам у детей и взрослых с симптомами ринита/астмы (%).

* - $p < 0,01$ при сравнении сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* у детей и взрослых

У пациентов была диагностирована как сочетанная (к разным группам аллергенов), так и изолированная грибковая сенсибилизация. Изолированная грибковая сенсибилизация выявлена у 18,5% (20/108) детей и 21,9% взрослых (7/32), сочетанная - в 81,5% (88/108) случаев у детей и в 78,1% (25/32) - у взрослых (рисунок 11).



Рисунок 11 - Удельный вес изолированной и сочетанной грибковой сенсибилизации у детей и взрослых с АР/БА.

Сочетание грибковой и пыльцевой гиперчувствительности выявлено в 25,7% (64/249) случаев у детей и в 19,6% (20/102) - у взрослых с АР/БА ($\chi^2=1,5$, $p=0,4770$). Ко-сенсибилизацию к грибковым и эпидермальным/бытовым аллергенам диагностировали в 9,6% (24/249) случаев у детей и в 4,9% (5/102) - у взрослых с АР/БА ($\chi^2= 2,1$, $p=0,3426$) (таблица 11).

Таблица 11

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

Аллергены	дети (n= 249)		взрослые (n= 102)	
	Грибы (моносенсибилизация)	8,1 (20/249)	8,1 (20/249)	6,9 (7/102)
Грибы + пыльца	4,4 (11/249)	25,7 (64/249)	7,8 (8/102)	19,6 (20/102)
Грибы + пыльца + эпидермальные	11,3 (28/249)		4,9 (5/102)	

Грибы + пыльца + бытовые	3,6 (9/249)		2,0 (2/102)	
Грибы + пыльца + бытовые + эпидермальные	6,5 (16/249)		4,9 (5/102)	
Грибы + эпидермальные + бытовые	2,4 (6/249)	9,6 (24/249)	-	4,9 (5/102)
Грибы + эпидермальные	7,2 (18/249)		2,0 (2/102)	
Грибы + бытовые	-		2,9 (3/102)	
ВСЕГО	43,4 (108/249)		31,4 (32/102)	

В структуре грибковой сенсибилизации удельный вес IgE-АТ к аллергенам грибов рода *Alternaria* составил в целом 93,6% (131/140), причем у детей он был больше, чем у взрослых - 97,2% (105/108) и 81,3% (26/32), соответственно ($\chi^2=10,5$, $p=0,0053$); к *Cladosporium* – 36,1% у детей (39/108) и 46,9% (15/32) у взрослых ($\chi^2=1,2$, $p=0,5469$), к *Aspergillus* - 20,4% (22/108) у детей и 12,5% (4/32) у взрослых, ($\chi^2=1,0$, $p=0,3146$); к *Penicillium* – 3,7% (4/108) у детей и 15,6% (5/32) у взрослых ($\chi^2=5,8$, $p=0,0541$).

Структура грибковой сенсибилизации в разных возрастных группах представлена на рисунке 12.

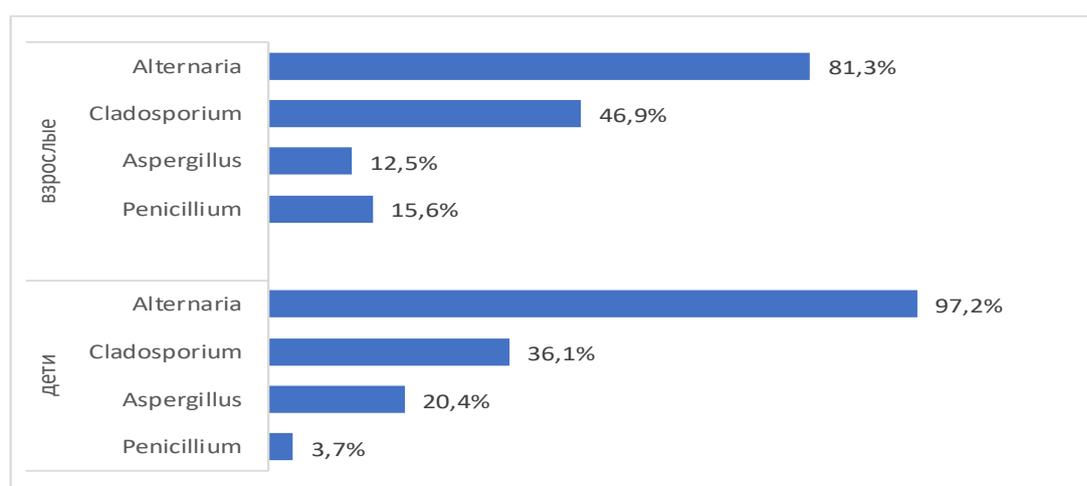


Рисунок 12 - Структура грибковой сенсибилизации у детей и взрослых (%).

* достоверные различия при сравнении сенсибилизации к *Alternaria* у детей и взрослых

Моновалентная грибковая сенсibilизация (IgE к одному грибковому таксону) диагностирована в 61,1% (66/108) случаев у детей и в 59,4% (19/32) – у взрослых, поливалентная, соответственно, в 38,9% (42/108) и 40,6% (13/32) случаев у детей и взрослых ($\chi^2=0,03$, $p=0,9845$). Моновалентная сенсibilизация к *Alternaria* диагностирована более чем у половины пациентов: у 58,3% (63/108) детей и 43,8% (14/32) взрослых ($\chi^2=1,9$, $p=0,3954$), тогда как моносенсibilизация к *Cladosporium* наблюдалась только у 3,6% (5/140), к *Penicillium* у 1,4% (2/140), к *Aspergillus* 0,7% (1/140) больных с грибковой сенсibilизацией.

В спектре поливалентной грибковой сенсibilизации наиболее часто встречалось сочетание гиперчувствительности к грибам рода *Alternaria* и *Cladosporium* – 18,5 % (20/108) у детей и 25,0% (8/32) взрослых (рисунок 13).

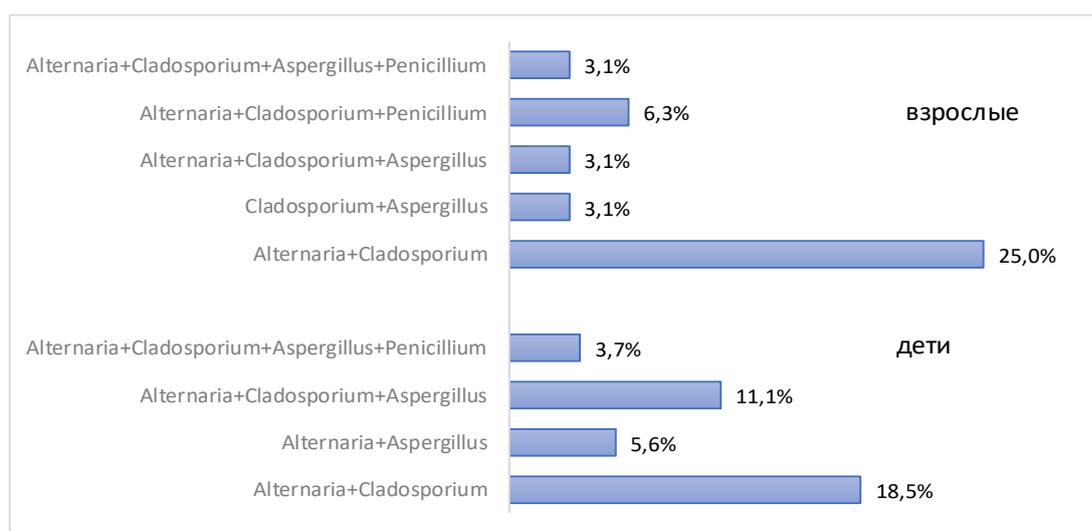


Рисунок 13 - Спектр поливалентной грибковой сенсibilизации у пациентов с АР/БА в г. Самаре.

Среди всех больных с АР/БА гиперчувствительность к грибам рода *Cladosporium* выявлена у 15,6% (39/249) детей и 14,7% (15/102) взрослых с АР/БА.

Сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* диагностирована у 42,2% (105/249) детей и 25,5% (26/102) взрослых с АР/БА (таблица 12).

Сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* у детей и взрослых с АР/БА (%).

Аллергены	дети (n= 249)		взрослые (n= 102)	
<i>Alternaria</i> (моносенсибилизация)	8,1 (20/249)	8,1 (20/249)	5,9 (6/102)	5,9 (6/102)
<i>Alternaria</i> + пыльца	3,6 (9/249)	23,7 (59/249)	5,9 (6/102)	15,7 (16/102)
<i>Alternaria</i> + пыльца + эпидермальные	11,2 (28/249)		3,9 (4/102)	
<i>Alternaria</i> + пыльца + бытовые	3,2 (8/249)		1,0 (1/102)	
<i>Alternaria</i> + пыльца + бытовые + эпидермальные	5,6 (14/249)		4,9 (5/102)	
<i>Alternaria</i> + эпидермальные + бытовые	2,8 (7/249)		10,4 (26/249)	
<i>Alternaria</i> + эпидермальные	7,6 (19/249)		2,0 (2/102)	
<i>Alternaria</i> + бытовые	-		2,0 (2/102)	
ВСЕГО	42,2 (105/249)		25,5 (26/102)	

Сочетанная сенсибилизация к грибам рода *Alternaria* и пыльцевым аллергенам диагностирована у 23,7% (59/249) детей и 15,7% (16/102) взрослых с АР/БА, ($\chi^2=2,7$, $p=0,2513$) (рисунок 14).

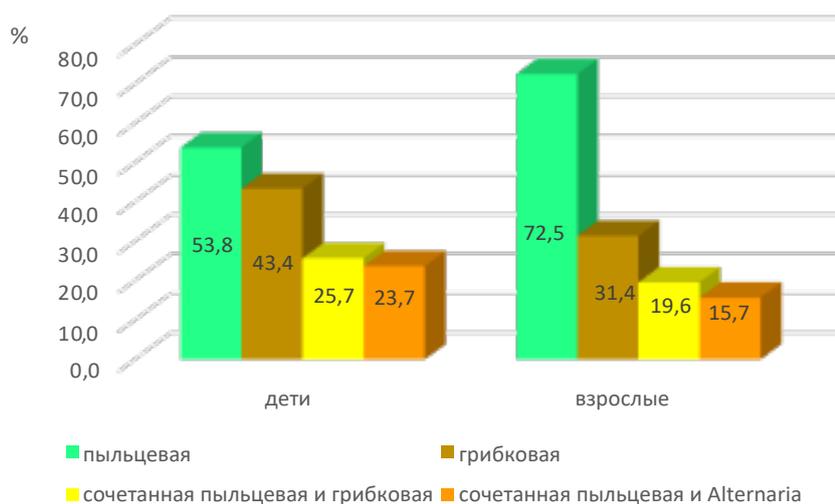


Рисунок 14 - Частота сочетанной сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам у детей и взрослых с АР/БА в г. Самаре (%).

При анализе частоты сочетанной сенсibilизации к грибам и отдельным группам пыльцевых аллергенов у больных АР/БА показано, что ко-сенсibilизация к пыльце деревьев и грибов, а также пыльце полыни и грибов статистически не различается, как у детей (18,9-19,3%, $\chi^2=0,01$, $p=0,9935$), так и у взрослых (12,7-15,7%, $\chi^2=0,4$, $p=0,8345$) (рисунок 15).

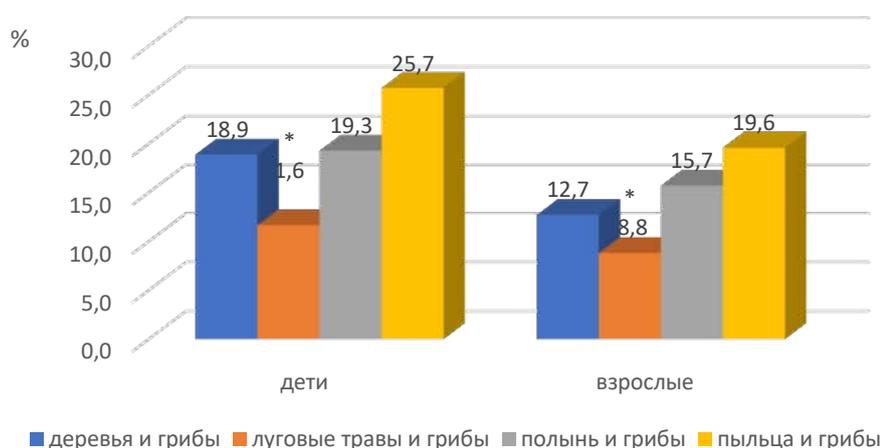


Рисунок 15 - Частота ко-сенсibilизации к отдельным группам пыльцевых и грибковых аллергенов у больных АР/БА (%).

* - $p < 0,01$ при сравнении пыльцы деревьев + грибы и пыльцы луговых трав + грибы

Оценена частота сочетанной сенсibilизации к грибковым аллергенам у больных поллинозом. У детей она составила 47,8% (64/134), у взрослых - 27,0% (20/74) ($\chi^2=8,5$, $p=0,0142$); частота сочетанной сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* диагностирована у 44,0% (59/134) детей и 21,6% (16/174) взрослых, страдающих поллинозом, ($\chi^2=10,4$, $p=0,0056$), (рисунок 16).

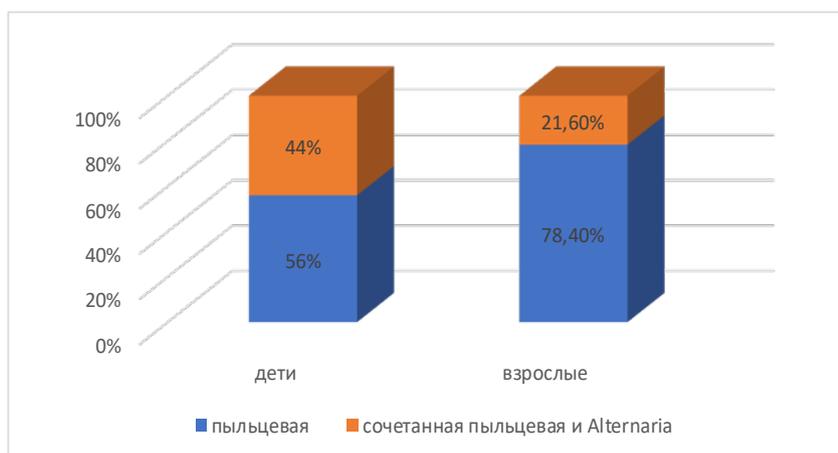


Рисунок 16 - Частота сочетанной сенсibilизации к пыльцевым и грибковым (*Alternaria*) аллергенам у больных поллинозом разных возрастных групп (%).

Проведена оценка частоты сенсibilизации к *Alternaria* у пациентов различных возрастных групп – детей 3-6 лет, детей 7-17 лет, взрослых 18-49 лет и взрослых старше 50 лет (рисунок 17).

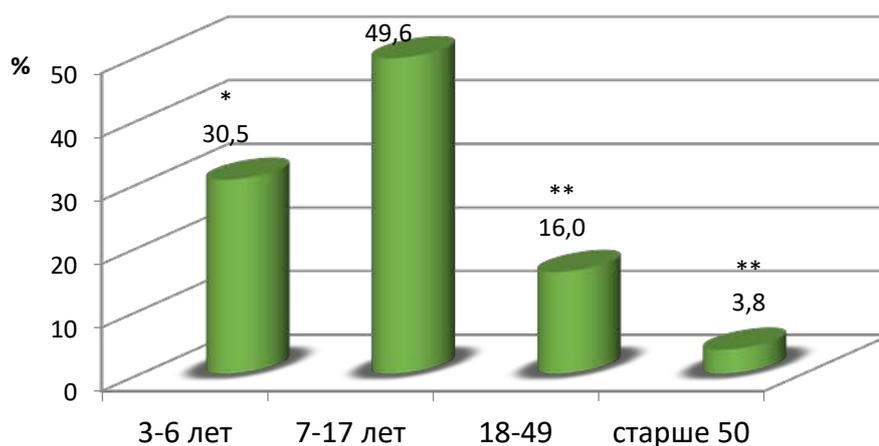


Рисунок 17 - Удельный вес сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* в различных возрастных группах.

* - $p < 0,01$ при сравнении с возрастом 7-17 лет;

** - $p < 0,001$ при сравнении с возрастом 7-17 лет

Частота сенсibilизации к *Alternaria* у детей 3-6 лет составила 30,5% (40/131), у детей 7-17 лет – 49,6% (65/131), у взрослых пациентов от 18 до 49 лет – 16,5% (21/131), у пациентов старше 50 лет 3,8% (5/131). Сенсibilизация к *Alternaria* чаще встречается в возрастной группе 7-17 лет (49,9%); в целом же среди детей и подростков (от 3 до 17 лет) гиперчувствительность к *Alternaria* выявлялась чаще – 80,2% (105/131) по сравнению с пациентами старше 17 лет – 19,8% (26/131) ($\chi^2=95,3$, $p=0,0001$).

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

Показано, что у детей с одинаковой частотой выявляются IgE-АТ к грибам рода *Alternaria* как низкого (1-2 класс), так и среднего/ высокого класса (3-6 класс) - 47,6% (50/105) и 52,4% (55/105), соответственно, ($\chi^2=0,5$, $p=0,7881$) (рисунок 18).

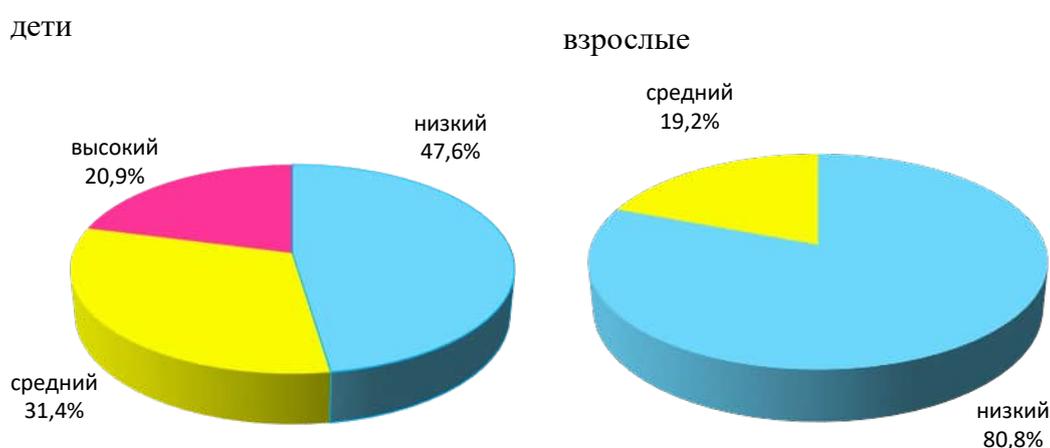


Рисунок 18 - Степень сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* у детей и взрослых с АР/БА (уровень выявляемых специфических IgE).

У взрослых пациентов преобладают специфические IgE-АТ низкого уровня (1-2 класс) по сравнению со средним (3-4 класс) - 80,8% (21/26) и 19,2% (5/26), соответственно, ($\chi^2=19,7$, $p=0,0001$). Среди взрослых пациентов сенсibilизации высокого уровня (5-6 класс) выявлено не было.

3.4. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с сочетанной пылевой и грибковой сенсibilизацией

Грибковая сенсibilизация диагностирована у 108/249 детей (43,4%) и 32/102 (31,4%) взрослых пациентов с АР/БА. Сенсibilизация к *Alternaria* выявлена у 105/249 (42,2%) детей и 26/102 (25,5%) взрослых с АР/БА.

Основной нозологической формой у пациентов с грибковой сенсibilизацией был аллергический ринит, который был диагностирован у 96,4% (135/140) пациентов с грибковой аллергией – 98,0% (106/108) среди детей и 90,6% (29/32) среди взрослых ($\chi^2=4,2$, $p=0,1315$).

Бронхиальная астма была выявлена у 26,4% (37/140) пациентов с грибковой сенсibilизацией – среди 25,9% (28/108) детей и 28,1% (9/32) взрослых ($\chi^2=0,8$, $p=0,9698$). Бронхиальная астма чаще встречалась среди мальчиков 71,4 (20/28), чем среди девочек 28,5% (8/28) ($\chi^2=10,3$, $p=0,0058$); у взрослых пациентов – с одинаковой частотой среди мужчин 44,4% (4/9) и женщин 55,5% (5/9), ($\chi^2=0,2$, $p=0,8948$) (таблица 13).

Таблица 13

Частота встречаемости нозологических форм у пациентов с грибковой сенсibilизацией.

Возрастные группы	БА	БА+АР	АР
дети (n=108)	1,9% (2/108)	24,0% (26/108)	74,0% (80/108)
взрослые (n=32)	9,3% (3/32)	18,7% (6/32)	71,9% (23/32)
p	0,1315	0,8200	0,9698

Примечание. Указаны значения p при сравнении групп детей и взрослых.

Коморбидная патология (сочетание аллергического ринита и бронхиальной астмы) диагностирована у 24,0% (26/108) детей и 18,7% (6/32) взрослых ($\chi^2=0,4$, $p=0,8200$). Изолированная БА - у 1,9% (2/108) детей и 9,3% (3/32) взрослых с грибковой сенсibilизацией ($\chi^2=4,1$, $p=0,1315$)

Учитывая, что 97,2% детей и 81,3% взрослых пациентов с грибковой аллергией имели сенсibilизацию к грибам рода *Alternaria*, была оценена частота клинических форм АР/БА у данной группы пациентов (таблица 14).

Таблица 14

Частота встречаемости нозологических форм у пациентов с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria*.

Возрастные группы	БА	БА+АР	АР
дети (n=105)	2,9% (3/105)	24,8% (26/105)	72,4% (76/105)
взрослые (n=26)	7,7% (2/26)	23,1% (6/26)	69,2% (18/26)
p	0,5150	0,9841	0,9503

Примечание. Указаны значения p при сравнении групп детей и взрослых.

Основной нозологической формой у пациентов с сенсibilизацией к *Alternaria*, также как и в группе пациентов с грибковой сенсibilизацией, был аллергический ринит, который был диагностирован у 94,6% (124/131) пациентов – 97,1% (102/105) детей и 92,3% (24/26) взрослых ($\chi^2=1,3$, p=0,5150).

Бронхиальная астма была выявлена у 28,2% (37/131) пациентов с сенсibilизацией к *Alternaria* - 27,6% (29/105) детей и 30,8% (8/26) взрослых ($\chi^2=0,1$, p=0,9503). Коморбидная патология (сочетание АР и БА) встречалась с одинаковой частотой у детей и взрослых - 24,8% (26/105) и 23,1% (6/26), соответственно, ($\chi^2=0,03$, p=0,9841). Изолированная БА диагностирована у 2,9% (3/105) детей и 7,7% (2/26) взрослых с сенсibilизацией к *Alternaria* ($\chi^2=0,3$, p=0,5150) (таблица 14).

Исходя из того, что клинические проявления аллергии к грибам рода *Alternaria* совпадают с периодом обострения поллиноза (максимально в июле-сентябре), проведена оценка частоты клинических форм (АР/БА) при ко-сенсibilизации *Alternaria* и пыльцевым аллергенам и без пыльцевой гиперчувствительности.

Среди пациентов с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria* у 56,2% (59/105) детей и 61,5% (16/26) взрослых присутствовала ко-сенсibilизация к пыльце.

В целом в группе больных с АР/БА частота ко-сенсibilизации *Alternaria* с пыльцевыми аллергенами, и без пыльцы статистически не различалась - у детей (56,2% -43,8%, $\chi^2=3,2$, $p=0,2000$) и взрослых (15,7% - 9,8%, $\chi^2=2,8$, $p=0,2504$). У детей с ко-сенсibilизацией *Alternaria* с пылью растений аллергический ринит был выявлен в 98,3% (58/59), без наличия сопутствующей сенсibilизации к пыльце - в 95,6% (44/46) случаев ($\chi^2=0,7$, $p=0,7206$). Бронхиальная астма отмечена у 35,6% (21/59) детей с ко-сенсibilизацией и 17,4% (8/46) - без наличия сопутствующей сенсibilизации к пыльце растений ($\chi^2=4,3$, $p=0,1174$) (таблица 15).

Таблица 15

Частота клинических форм АР/БА у больных с сенсibilизацией к *Alternaria* без пыльцы и с ко-сенсibilизацией (*Alternaria* + пыльца) в разных возрастных группах.

нозология	Дети (n=105)		p	Взрослые (n=26)		p
	Alt+ пыльца (n=59)	Alt – пыльца (n=46)		Alt+ пыльца (n=16)	Alt – пыльца (n=10)	
БА	1,7% (1/59)	4,4% (2/46)	0,7206	6,3% (1/16)	10,0% (1/10)	0,3491
БА+АР	33,9% (20/59)	13,0% (6/46)	0,0489	25,0% (4/16)	20,0% (2/10)	0,2944
АР	64,4% (38/59)	82,6% (38/46)	0,1174	68,7% (11/16)	70,0% (7/10)	0,9977

Анализ частоты коморбидной патологии при ко-сенсibilизации (*Alternaria*+пыльца) показал статистически значимое превышение показателей в 2,6 раза у детей по сравнению с клиническими вариантами без сопутствующей пыльцевой аллергии: 33,9% (20/59) и 13,0% (6/46), соответственно, ($\chi^2=6,03$, $p=0,0489$).

Среди взрослых пациентов частота клинических форм АР/БА с разными вариантами сенсibilизации к *Alternaria* и пыльцевым аллергенам была статистически не значима. Сравнительная характеристика частоты коморбидной патологии (БА+АР) при различных вариантах сенсibilизации к *Alternaria* представлена на рисунке 19.

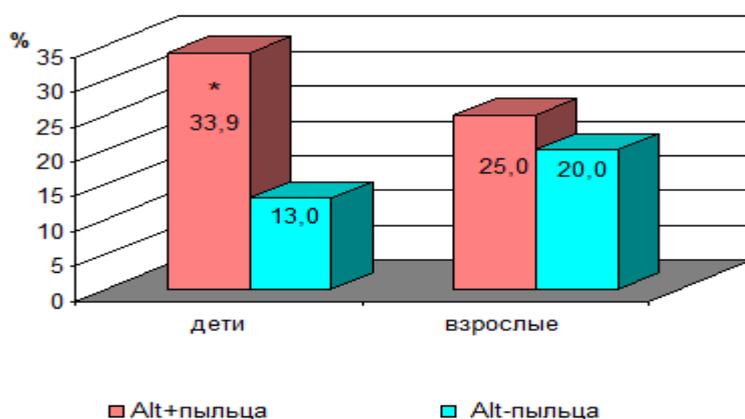


Рисунок 19 - Частота коморбидной патологии (АР+БА) у детей и взрослых при различных вариантах сенсibilизации к *Alternaria*.

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

Оценен риск развития БА у детей и взрослых с различными вариантами пыльцевой и грибковой сенсibilизации (рисунок 20).

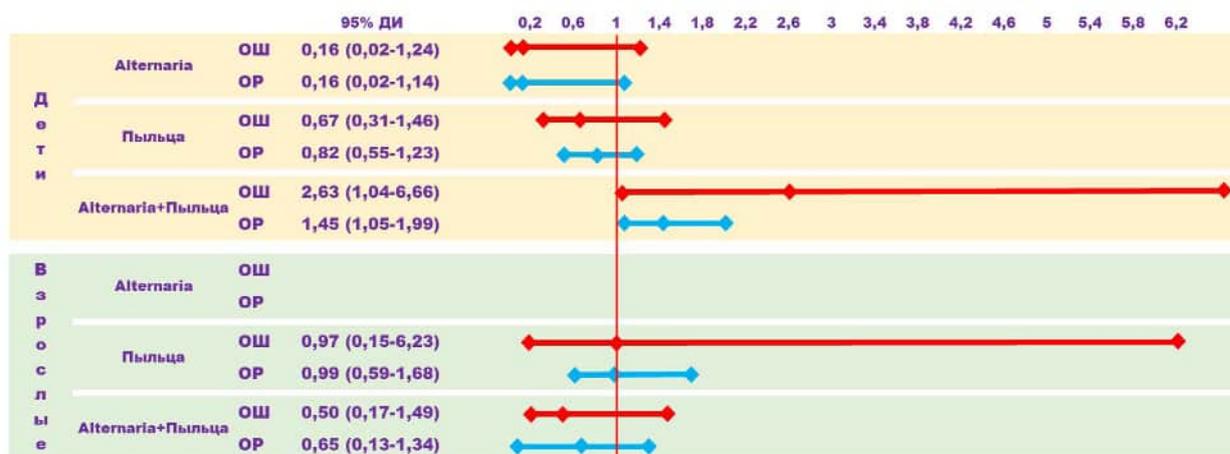


Рисунок 20 - Связь частоты развития БА при различных вариантах сенсibilизации у детей и взрослых.

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

3.5. Аллергокомпонентная диагностика у пациентов с сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизацией

С целью получения данных о распространенности истинной сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* в Самарском регионе пациентам с сенсibilизацией к нативному экстракту *Alternaria* было проведено определение специфических IgE к мажорному аллергокомпоненту грибов рода *Alternaria* (rAlt a1). Исследуемая группа включала 25 пациентов с диагностированной сенсibilизацией к *Alternaria*, среди которых было 80% детей (средний возраст $7,0 \pm 2,3$) и 20% взрослых пациентов (средний возраст $37,5 \pm 11,1$). У 60% (15/25) пациентов данной группы выявлено наличие IgE-АТ к главному аллергокомпоненту *Alternaria* (rAlt a 1), что позволило подтвердить истинную сенсibilизацию к грибам рода *Alternaria* у данной группы пациентов (рисунок 21).

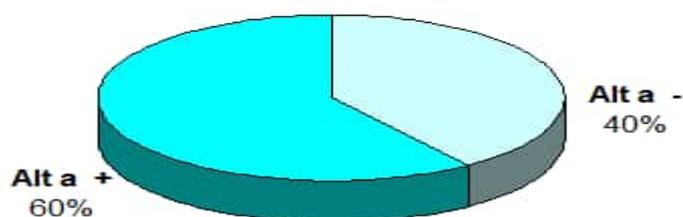


Рисунок 21 - Удельный вес IgE-АТ к Alt a1 у больных с наличием IgE-АТ к нативному экстракту грибов рода *Alternaria*.

Корреляционный анализ (тест ранговой корреляции Спирмена) показал высокую положительную и статистически значимую корреляцию между уровнем sIgE к нативному экстракту и главному аллергокомпоненту rAlt a1 у больных с сенсбилизацией к грибам рода *Alternaria* ($r_s=0,758$, $p=0,002$) (рисунок 22).

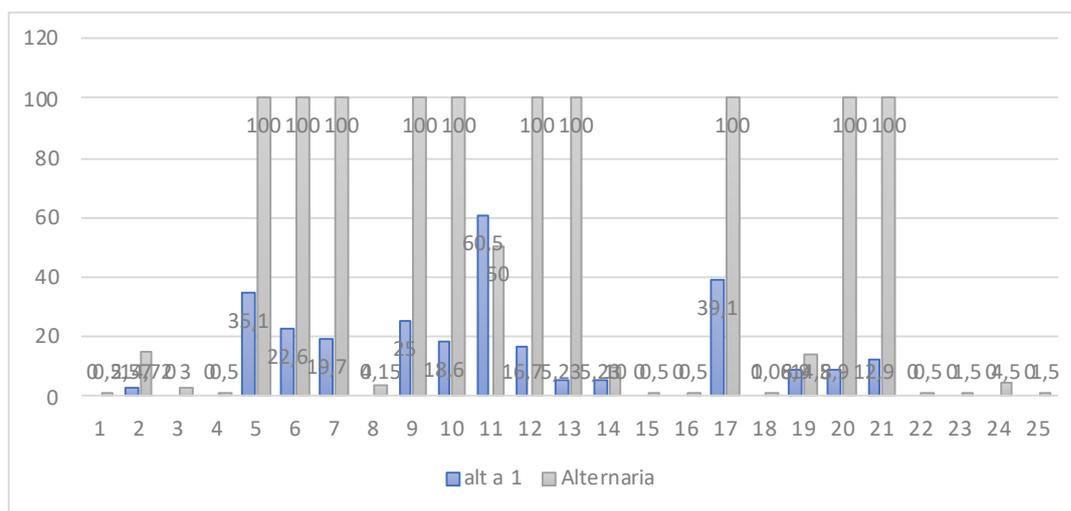


Рисунок 22 - Сравнение уровней sIgE к нативному экстракту *Alternaria alternata* и sIgE к rAlt a1, у пациентов с грибковой аллергией

Исходя из данных аэропалеонтологического мониторинга, свидетельствующих о максимальном количестве спор грибов в июле-сентябре, когда в воздушной среде доминируют пыльцевые зерна амброзии и полыни [10], в дальнейшем была проведена молекулярная диагностика грибковых и пыльцевых аллергенов у больных с клиническими проявлениями поллиноза.

С этой целью выделена группа пациентов ($n=50$) с наличием IgE-АТ к полыни и клиническими проявлениями поллиноза в июле-сентябре. Для изучения спектра сочетанной пыльцевой и грибковой сенсбилизации у больных поллинозом изучено содержание IgE-АТ к главным аллергокомпонентам грибов рода *Alternaria* (rAlt a1), *Aspergillus* (rAsp f1), полыни (nArt v1), амброзии полыннолистной (nAmb a1), а также учитывался уровень IgE-АТ к экстрактам грибов рода *Cladosporium* и *Penicillium* (рисунок 23).

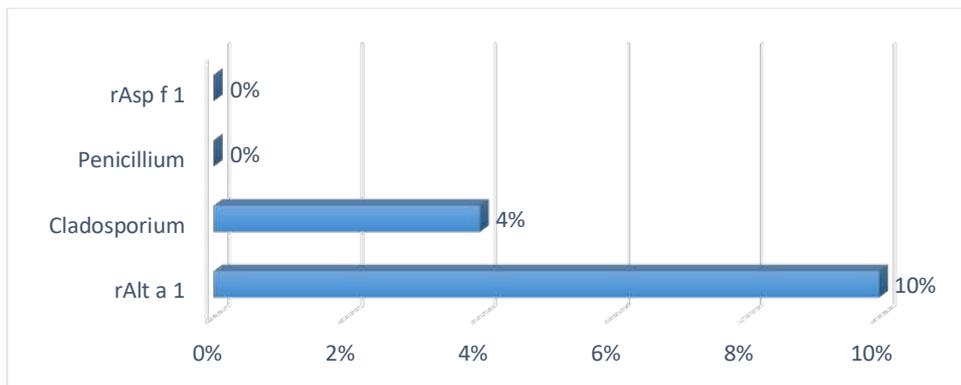


Рисунок 23 - Молекулярный спектр грибковой сенсibilизации у пациентов с симптомами поллиноза в июле-августе в г. Самаре.

У 76% и 32% больных с симптомами АР/БА в июле-августе детектированы IgE-антитела к аллергокомпонентам Art v 1 (полынь) и Amb a 1 (амброзия полыннолистная), соответственно. Что касается грибковой сенсibilизации, то IgE-АТ к мажорному аллергену *Alternaria* (Alt a 1) были выявлены у 10% больных, IgE-АТ к грибам рода *Cladosporium* – у 4% больных, а специфических IgE к аллергокомпоненту *Aspergillus* (rAsp f1) и нативному экстракту грибов рода *Penicillium* выявлено не было.

Анализируя данные, полученные по всей группе обследованных, можно заключить, что ко-сенсibilизация к пыльце и *Alternaria* выявляется у 23,9% (84/351) пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, при этом истинная сенсibilизация к *Alternaria* диагностирована в 60% случаев. Статистический анализ показал, что частота выявления IgE-АТ к аллергокомпоненту rAlt a1 (ImmunoCap ISAC) у больных с клиническими проявлениями поллиноза в июле-сентябре (10%, 5/50), сопоставима с частотой встречаемости специфических IgE-АТ (RIDA, Allergyscreen) при анализе всех пациентов с ко-сенсibilизацией (*Alternaria* + пыльца) – 23,9% (84/351), ($\chi^2=4,9$, $p=0,0855$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аэропалинологический мониторинг проводится с целью определить основные, обладающие свойствами аллергенов, таксоны, а также оценить их динамику в зависимости от географических и климатических условий, изучить воздействие природных и антропогенных факторов на здоровье человека. Помимо пыльцевых зерен, значительную часть микрочастиц в атмосферном воздухе составляют грибковые споры, среди которых многие обладают свойствами аэроаллергенов. В связи с многообразием плесневых грибов и региональными особенностями спорообразования, наши знания о присутствии грибковых аллергенов в атмосферном воздухе и их связи с аллергическими заболеваниями остаются неполными.

Самарская область входит в состав Приволжского Федерального округа. Город Самара – административный центр, расположен в Среднем Поволжье России, на левом берегу реки Волга. Самарский регион является как крупнейшим индустриальным, так и сельскохозяйственным центром, что определяет особенности экосистемы мегаполиса, а также наличие субстрата для роста плесневых грибов в виде сельскохозяйственных культур. Для региона характерен умеренно-континентальный климат с резкими колебаниями температур, холодной зимой и жарким засушливым летом [19], значительными вариациями погодных условий в период вегетации [18].

Ориентируясь на данные литературы, аэропалинологический мониторинг в г. Самаре проводился в период с 1 апреля по 30 сентября 2015-2020 гг., когда среднесуточные температуры воздуха были выше 0 С.

В результате проведенных исследований, споры различных плесневых грибов определялись в атмосферном воздухе на протяжении всего периода наблюдения. Вегетационный период составил в среднем 183 дня, численность спор варьировала от года к году на протяжении шести лет наблюдения.

В ходе исследования были выявлены споры грибов, составившие 1/3 (в среднем 34,4%) от общего числа грибковых спор в составе атмосферного воздуха г. Самары - споры грибов рода *Alternaria* (17,9%) и *Cladosporium* (19,4%) ($p=0,7081$).

В результате исследований в г. Ростов-на-Дону в 2019 году, таксоны *Alternaria* и *Cladosporium* также доминировали в составе атмосферного воздуха [44].

Аэропалинологические исследования, проводимые в разных регионах, показали, что споры *Alternaria* составляют значительную часть аллергенов в атмосферном воздухе в странах Средиземноморья, регионах Центральной и Восточной Европы [44, 91, 100, 120].

Это согласуется и с полученными данными в г. Самаре, где удельный вес спор *Alternaria* в атмосферном воздухе колебался от 11,4% (2015 г.) до 24,5% (2018 г.). Периоды максимальной концентрации спор грибов рода *Alternaria* наблюдались в июле, августе и начале сентября, что в значительной степени напоминает ситуацию, типичную для стран Восточной Европы и юго-западной части РФ, где вегетационный период обычно достаточно продолжительный, а увеличение численности спор приходится на июль-август [44, 104, 91].

По данным литературных источников, численность спор может существенно варьировать в зависимости от изменения биоклиматических условий. Пиковые периоды концентрации спор таксона *Alternaria* наблюдаются в теплое время года (лето и ранняя осень). Сухая и тёплая погода благоприятна как для развития и процесса спорообразования, так и для распространения спор [82]. Численность спор повышается в конце лета, когда присутствуют источники питания, что связано с периодом созревания, уборки и хранения урожая [43].

По результатам проведенного исследования, в г. Самаре усиление интенсивности образования спор таксона *Alternaria* было зафиксировано на фоне благоприятных метеорологических условий в июле, августе и сентябре, когда наблюдались высокие температуры воздуха и засушливая погода с частыми суховеями. Учитывая особенности сельскохозяйственной деятельности в Самарском регионе, значительную площадь, занимаемую сельхозугодиями, можно

предположить взаимосвязь пиковых периодов концентрации спор с периодом созревания злаковых культур и сбора урожая.

Концентрация спор *Alternaria* и *Cladosporium* в атмосфере г. Самары не различалась (17,9-19,4%), в то время как в атмосферном воздухе г. Москвы удельный вес спор грибов рода *Alternaria* значительно ниже [34]. Вероятно это обусловлено климатическими особенностями региона, характерными чертами ландшафта, геоботаническими условиями, интенсивностью урбанизации, особенностями методов ведения сельского хозяйства [105].

Известно, что сенсibilизация и симптомы аллергических заболеваний развиваются в случае экспозиции аллергена в клинически значимом количестве. Для грибов рода *Alternaria* пороговым значением принято считать 100 спор/м³ [58].

Анализируя период вегетации в соответствии с числом дней, когда в воздухе присутствовало определенное число спор грибов, можно заметить, что при одной и той же продолжительности вегетационного периода (183 дня) картина отличается в разные годы и для различных групп грибов. Число дней с «опасными» концентрациями *Alternaria* варьировало от 25 (2017 г.) до 65 дней (2015 г.).

Таким образом, можно говорить не только о существовании условий, необходимых для возникновения сенсibilизации к аллергенам таксона *Alternaria*, но также о возможности появления клинических симптомов аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, на фоне повышения экспозиции данного аллергена. Полученные данные указывают на важную роль спор грибов рода *Alternaria* в аэропалинологическом спектре г. Самары.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, споры таксона *Cladosporium* являются наиболее многочисленными в составе атмосферного воздуха в регионах Северной Европы, Азии и Австралии [63, 59]. В результате исследований в Москве продемонстрировано преобладание спор таксона *Cladosporium* в формировании микробиоты воздушной среды [34]. Продолжительный вегетационный период и значительные концентрации спор грибов *Cladosporium* в воздухе наблюдались в Ростове-на-Дону [44]. Согласно результатам ряда исследований, оптимальными условиями для достижения

высоких уровней численности спор грибов рода *Cladosporium* в атмосферном воздухе является температура воздуха 23 – 29 градусов по Цельсию при относительной влажности около 80%, в дни, когда накануне шли дожди [142].

В целом динамика концентрации *Cladosporium* для шести лет наблюдений в г. Самара была сходной, кроме 2015 г., когда метеоусловия способствовали нарушению обычной годичной динамики и был достигнут аномально высокий уровень содержания спор грибов рода *Cladosporium* в воздухе.

Пороговый уровень для *Cladosporium* (3000 спор/м³) указанный в литературе [133] был превышен только в 2015 году, число таких дней было три. Несмотря на то, что грибы рода *Cladosporium* имеют продолжительный вегетационный период, их споры составляют значительную часть в составе атмосферного воздуха (в среднем 19,4%) и определяются на протяжении всего периода наблюдения в Самарском регионе, их численность как правило не превышает 960 спор/м². Это свидетельствует об отсутствии условий для появления симптомов ринита и астмы у пациентов, имеющих сенсibilизацию к *Cladosporium*, и позволяет констатировать, что грибы рода *Cladosporium* не являются значимым источником аллергенов для Самарского региона.

Вариабельность уровня спор в воздухе в зависимости от погодных условий описана многократно для различных регионов мира [155]. Для Самарского региона, рост и развитие плесневых грибов, интенсивность спорообразования и численность спор в воздухе менялась соответственно и во многом зависела от метеоусловий. Погодные условия вегетационных периодов 2015-2020 годов характеризовались заметной вариабельностью количества и ритма осадков, динамики изменения температур. Это оказало влияние на формирования климатических условий в различные месяцы – дефицит влаги различной степени выраженности, иногда сопровождавшийся повышенным уровнем температур (в июне 2015 года, июне-августе 2016 года, августе 2017 года, мае-июне и августе-сентябре 2018 года, июне-июле 2019 года, июле 2020 года и апреле 2018 года). Климатические условия с повышенной влажностью и большим количеством осадков (гумидные)

соответствовали другим месяцам, были резко выражены в сентябре 2016 года, апреле-июне 2017 года и апреле 2018 года.

Погодные условия 2015 года вызвали повышенные уровни спор *Cladosporium*, которые не наблюдались впоследствии и повышение численности спор *Alternaria* в сентябре. Среди шести сравниваемых лет можно особо указать вегетационный период 2017 г., отличавшийся пониженным уровнем температуры, особо влажным началом вегетационного периода и, в качестве следствия данных условий, пониженным уровнем присутствия спор всех изучавшихся групп грибов.

Для спор *Alternaria* пять лет из анализируемых шести сезонная динамика характеризовалась несимметричностью и подъемом от минимума в апреле к максимуму в августе, причем высота августовского пика менялась по годам четырехкратно.

Максимальное число спор грибов рода *Alternaria* в атмосферном воздухе наблюдалось в июле, августе и сентябре - в период пыления в регионе полыни и амброзии. По данным литературы известно, что наибольшие концентрации спор плесневых грибов наблюдаются в воздухе в период с апреля-мая по сентябрь-октябрь, таким образом, симптомы аллергических заболеваний, ассоциированных с грибковой сенсibilизацией, могут проявляться под видом пыльцевой гиперчувствительности или поллиноза [6]. Известно, что в период вегетации количество спор грибов в атмосферном воздухе может превышать число пыльцевых зерен [43, 109, 150].

Ориентируясь на полученные ранее данные по мониторингу пыльцы в регионе [40], составлен ориентировочный календарь пыления и спорообразования для Самарского региона с оценкой риска развития аллергических заболеваний у сенсibilизированных пациентов. Как видно из календаря, пиковый период спорообразования *Alternaria* в июле, августе и двух первых декадах сентября совпадает с периодом цветения сорных трав (полыни и амброзии) в Самарском регионе, что может вызвать трудности при выявлении причинно-значимого аллергена у пациентов с симптомами поллиноза в этот период (рисунок 24).

пыльца/спора	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь
ольха	■					
тополь	■	■				
береза	■	■	■			
ива	■	■				
орешник	■	■				
вяз	■	■				
дуб		■				
клен	■	■	■			
ясень		■	■			
сосна		■	■	■		
злаки		■	■	■	■	■
осока		■	■	■	■	■
маревые				■	■	■
полынь				■	■	■
крапива			■	■	■	■
конопля				■	■	■
амброзия				■	■	■
альтернария	■	■	■	■	■	■
клардоспориум	■	■	■	■	■	■

концентрация пыльцевых зерен/спор в м ³	деревья	злаки и сорные травы	<i>Cladosporium</i>	<i>Alternaria</i>
низкая	1-10	1-10	1-300	1-10
средняя	11-100	11-30	301-1000	11-30
высокая	101-1000	31-100	1001-3000	31-100
очень высокая	>1000	>100	>3000	>100

Рисунок 24 - Календарь пыления и спорообразования, Самара 2015-2020 гг.

Полученные в результате аэропаленологического наблюдения данные необходимо учитывать при анализе спектра причинно-значимых аллергенов у пациентов с симптомами обострения аллергических заболеваний в июле-сентябре с целью выявления изолированной пыльцевой/грибковой, или сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизации.

В целом в популяции гиперчувствительность к плесневым грибам может составлять от 3% до 24% [157, 84, 99, 112], выявлена у 5-20% пациентов, обратившихся в медицинские учреждения [156], среди пациентов с атопией достигает 66% [34, 112]. Среди детей с атопией распространенность грибковой сенсibilизации составляет от 6% [156] до 23% - 58% [24, 92]. В результате проведенного нами исследования, грибковая сенсibilизация у больных с АР/БА чаще выявлялась среди детей (43,4%), чем среди взрослых (31,43%) ($\chi^2= 4,3$, $p=0,1138$).

По данным литературы, ведущую роль в формировании сенсibilизации населения играют грибы рода *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и *Penicillium* [151, 34]. Аллергены этих таксонов входят в состав панелей для аллергологической диагностики, в проведенном исследовании в г. Самаре была использована респираторная панель RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Германия. Данные многочисленных исследований показывают, что наиболее часто сенсibilизация формируется к *Alternaria* [166, 157] вторым по частоте аллергеном является, как правило, *Cladosporium* [16, 6, 43].

В многоцентровом исследовании, проведенном в семи Европейских странах с целью изучения сенсibilизации к *Cladosporium* и *Alternaria* среди детей и взрослых (5-60 лет) с симптомами ринита и астмы, показано, что около 9,5% пациентов имеют гиперчувствительность к обоим таксонам; наибольшая распространенность выявлена в Испании (20%), наименьшая в Португалии (3%) [74]. В исследовании в США продемонстрированы положительные кожные тесты с *Alternaria* у 12,9% в популяции (6-59 лет) [52].

Исследование, проведенное Global Allergy and Asthma European Network в 16 Европейских странах, показало средний уровень сенсibilизации к *Alternaria* 11,9%, к *Cladosporium* 5,8% с наибольшими уровнями в Великобритании, Ирландии и странах Северной Европы [97]. Сенсibilизация к *Alternaria* среди детей в возрасте 4х лет с атопией составила 32% [53]. В исследовании, проведенном в Азербайджане, у детей, проживающих в условиях промышленного города полупустынной климатической зоны, гиперчувствительность к *Alternaria* составила 33,8%, к *Cladosporium* 36,5%, тогда как в Финляндии сенсibilизация к *Alternaria* и *Cladosporium* была выявлена только у 2,8% и 2,7% пациентов, соответственно [16, 140]. В Бельгии гиперчувствительность к *Alternaria* не выявлена [76]. В Москве распространенность сенсibilизации к *A. alternata* среди пациентов с атопией составила 56,82% [4]. Эти данные подтверждают ярко выраженный региональный характер распространенности сенсibilизации к *Alternaria*.

Полученные в результате проведенного исследования данные продемонстрировали, что гиперчувствительность к *Alternaria* выявлена у 42,2% детей и 25,5% взрослых; к *Cladosporium* - у 15,6% детей и 14,7% взрослых с АР/БА. Сенсibilизация к *Alternaria* доминировала над гиперчувствительностью к другим плесневым грибам: в структуре грибковой сенсibilизации удельный вес IgE-АТ к аллергенам грибов *Alternaria* составил 97,2% у детей и 81,3% у взрослых ($\chi^2=10,5$, $p=0,0053$), к *Cladosporium* – у 36,1% детей и 46,9% взрослых ($\chi^2=1,2$, $p=0,5469$). Моносенсibilизация к *Alternaria* диагностирована 14,8% детей и 9,4% взрослых ($\chi^2=1,8$, $p=0,3954$), тогда как только у 3% пациентов наблюдалась моновалентная сенсibilизация к *Cladosporium*, у 0,7% - к *Aspergillus* и у 1,4% - к *Penicillium*. В исследовании, проведенном в Болгарии, также доминировала сенсibilизация к *Alternaria*, при этом у 48% пациентов была выявлена моносенсibilизация к *Alternaria* [42]. Сенсibilизация к нескольким грибковым таксонам диагностирована в 38,9% случаев у детей и в 40,6% у взрослых с грибковой аллергией ($\chi^2=0,03$, $p=0,9845$).

Таким образом, полученные данные указывают на ведущую роль грибов рода *Alternaria* среди грибковых аллергенов в г. Самаре; вторым по значимости таксоном является *Cladosporium*, который играет меньшую роль в формировании сенсibilизации.

По данным исследований, рассматривающих сенсibilизацию к плесневым грибам у пациентов различных возрастных групп, можно заключить, что грибковая сенсibilизация имеет связь с возрастом и чаще встречается у детей [157]. Специфические IgE к *Alternaria* повышаются в раннем возрасте, достигают максимальных значений и затем с возрастом имеют тенденцию к снижению. Распространенность сенсibilизации к *Alternaria* среди детей выявлена в исследовании Г.Г. Кабулова [16]. Показана линейная взаимосвязь сенсibilизации к *Alternaria* и *Cladosporium* с возрастом с максимумом в возрастной группе 7,7-7,8 лет [130]. В другом исследовании сенсibilизация к *Alternaria* чаще встречалась среди пациентов моложе 13 лет [56].

Согласно полученным в ходе исследования данным, сенсibilизация к *Alternaria* в г. Самаре у детей 3-6 лет составила 30,5%, у детей 7-17 лет – 49,6%, среди взрослых пациентов в возрасте от 18 до 49 лет – 16,5%, у пациентов старше 50 лет 3,8%. Это подтверждает, что гиперчувствительность к *Alternaria* чаще встречается среди детей и подростков – 80,2%, по сравнению с пациентами старше 17 лет - 19,8% ($\chi^2=95,3$, $p=0,0001$)

Изучение уровня сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* и показало, что у детей с одинаковой частотой выявляются IgE-АТ к грибам рода *Alternaria* как низкого (1-2 класс), так и среднего/ высокого класса (3-6 класс) - 47,6% - 52,4%, соответственно ($\chi^2=0,4$, $p=0,7881$). У взрослых пациентов преобладают специфические IgE-АТ низкого класса по сравнению со средним - 80,8% - 19,2%, соответственно, ($\chi^2=19,7$, $p=0,0001$), тогда как IgE-АТ высокого класса (5-6 класс) у взрослых пациентов выявлено не было.

По данным многочисленных исследований, сенсibilизация к плесневым грибам ассоциирована с респираторной аллергией [15, 84, 151]. Грибы рода *Alternaria* играют значительную роль в сенсibilизации пациентов с АР и БА [43]. Взаимосвязь сенсibilизации к грибковым аллергенам с бронхиальной астмой была продемонстрирована многими исследователями [43, 68, 93, 136, 151]. Грибковая сенсibilизация не только часто выявляется у пациентов с БА, но может выступать в качестве фактора риска формирования бронхиальной астмы [67].

Исследования показали взаимосвязь сенсibilизации к *Alternaria* с бронхиальной астмой или аллергическим ринитом [84, 43, 70]. Сенсibilизация к *Alternaria* выявлена у детей с ринитом и астмой в Испании [126]. Исследование 1218 детей в возрасте 4-х лет на острове Вейт показало положительную корреляционную связь сенсibilизации к *Alternaria* с БА и ринитом [156]. Показана связь экспозиции *Alternaria* с симптомами обострения БА [143].

По результатам исследования в г. Самаре, основной нозологической формой у пациентов с сенсibilизацией к *Alternaria* был аллергический ринит. АР диагностирован у 96,2% пациентов - 97,1% детей и 92,3% взрослых ($\chi^2=1,3$, $p=0,5150$). Бронхиальная астма была выявлена у 26,7% пациентов с сенсibilизацией

к *Alternaria* - 25,7% детей и 30,8% взрослых ($\chi^2=0,8$, $p=0,6563$). Коморбидная патология (сочетание АР и БА) встречалась с одинаковой частотой у детей и взрослых - 22,9% и 23,0%, соответственно, ($\chi^2=0,001$, $p=0,9997$). Изолированная БА диагностирована у 2,9% детей и 7,7% взрослых с сенсibilизацией к *Alternaria* ($\chi^2=0,3$, $p=0,5150$).

Сенсibilизация к грибковым аллергенам часто возникает у пациентов, имеющих повышенную чувствительность и к аллергенам других групп, в том числе пыльце растений, доля таких пациентов достигает 75-80% [97]. Процент полисенсibilизации выше среди пациентов с респираторной аллергией [69]. Более 50% пациентов с клиническими проявлениями АР и БА имеют сенсibilизацию более чем к одному аллергену [87]. Поливалентная сенсibilизация была выявлена в 51,40% случаев в Московском регионе, причем чаще встречалась сочетанная гиперчувствительность к пыльцевым и грибным аллергенам (20,56%), среди пациентов с полисенсibilизацией преобладала сочетанная гиперчувствительность к аллергенам пыльцы и *A. alternata* (36,36%) [4].

При сезонных проявлениях аллергии основным этиологическим фактором является сенсibilизация к травам (39%), березе и *Alternaria* (23%) [50]. Пациенты с БА и сенсibilизацией к пыльце деревьев, трав и *Alternaria*, имеют ярко выраженный сезонный характер течения заболевания с обострениями в теплое время года, в соответствии с повышением уровня аллергенов в атмосферном воздухе [65].

В г. Самаре сочетанная грибковая и пыльцевая гиперчувствительность выявлена в 25,7% случаев у детей и в 19,6% - у взрослых с АР/БА ($\chi^2=1,5$, $p=0,4770$); сочетанная сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений у 23,7% детей и 15,7% взрослых с АР/БА ($\chi^2=2,7$, $p=0,2513$).

Среди детей с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria*, коморбидная патология (сочетание АР и БА) при сочетанной грибковой и пыльцевой гиперчувствительности диагностировалась в 2,6 раза чаще, чем при отсутствии пыльцевой аллергии: 33,9% и 13,0%, соответственно, ($\chi^2=6,03$, $p=0,0489$).

Наличие коморбидной патологии следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения аллергических заболеваний. Коморбидность приводит

к полипрагмазии, что снижает контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациента и снижает приверженность лечению.

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

Существуют исследования, также показавшие что гиперчувствительность к *Alternaria* служит фактором риска формирования бронхиальной астмы у детей и школьников [60, 136]. По литературным данным, плесневые грибы могут усиливать воспаление, вызванное другими респираторными аллергенами (пыльцой трав) [107, 141, 159].

В связи с тем, что как для растений, так и для плесневых грибов характерен вегетационный период в теплое время года, в умеренных широтах – с апреля по октябрь, симптомы гиперчувствительности к плесневым грибам могут проявляться под видом поллинозов или сопровождать проявления сезонной гиперчувствительности к пыльце растений [6].

Содержание спор плесневых грибов в воздушной среде г. Самары в период третьей волны палликации сопоставимо или превышает число пыльцевых зерен. По данным проведенных ранее исследований в регионе основным источником пыльцевых аллергенов в июле-сентябре являются полынь и амброзия [10]. Гиподиагностика грибковой сенсibilизации у данной группы пациентов может оказывать негативное влияние на эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Пациентам с полисенсibilизацией рекомендована молекулярная диагностика, которая позволяет установить истинный спектр сенсibilизации с помощью очищенных или рекомбинантных молекул аллергенов, осуществить обоснованный выбор патогенетической терапии, прогнозировать течение аллергического заболевания [144].

Начиная с 1990 года было идентифицировано 13 белков *Alternaria*, обладающих свойствами аллергических, и они были одобрены WHO-IUIS Allergen Nomenclature

Sub-committee. Аллергокомпонент rAlt a 1 в настоящее время рассматривается как единственный специфичный компонент при гиперчувствительности к роду *Alternaria*, и выявляется у 98% пациентов, сенсibilизированных к *Alternaria* [150]. В исследовании, проведенном в Испании, сенсibilизация к *Alternaria alternata* была диагностирована среди 25,4% - 2,3% больных, среди них сенсibilизация к главному аллергокомпоненту rAlt a 1 диагностирована в 90% случаев [117].

С целью получения данных о распространенности истинной сенсibilизации к *Alternaria* в Самарском регионе пациентам с сенсibilизацией к нативному экстракту *Alternaria* было проведено определение специфических IgE к rAlt a 1, что позволило подтвердить наличие истинной сенсibilизации у 60% пациентов данной группы.

Пациентам с симптомами ринита и астмы в период третьей волны палликации также была дополнительно проведена аллергокомпонентная диагностика грибковой сенсibilизации с определением специфических IgE к мажорным аллергенам *Alternaria al*. Полученные данные позволили выявить наличие сопутствующей сенсibilизации к rAlt a 1 у 10% пациентов с истинной сенсibilизацией к пыльце полыни и амброзии, что сопоставимо с данными по всей группе обследованных об уровне специфических IgE у пациентов с сочетанной сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений - 23,9% ($\chi^2=4,9$, $p=0,0855$). В исследовании, проведенном в 2019 году в г. Ростове-на-Дону, уровень sIgE к rAlt a 1 у пациентов с симптомами сезонного аллергического ринита составил 11,6% [44].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что в составе атмосферного воздуха доминирующими таксонами являлись *Alternaria* и *Cladosporium*. Изучение динамики концентрации спор грибов подтвердило значимость спор *Alternaria* как респираторного аллергена в Самарском регионе (число дней с «опасным» уровнем спор в воздухе варьировало от 25 до 65 за год), а также показало низкую этиологическую значимость грибов *Cladosporium*. Анализ сезонной динамики выявил пиковые периоды для *Alternaria* в июле, августе и сентябре (период цветения сорных трав в регионе). Результаты аллергологического обследования показали распространенность сенсibilизации к *Alternaria* в Самаре

среди разных возрастных групп пациентов на уровне 3,8% - 49,6%, с преобладанием в детском возрасте (7-17 лет); сенсibilизация к *Alternaria* доминировала в спектре грибковой сенсibilизации, составляя 97,2% - 81,3%. Основной нозологической формой у пациентов с сенсibilизацией к *Alternaria* был аллергический ринит (97,1% - 92,3%), бронхиальная астма диагностирована у 26,7% - 30,8% детей и взрослых, соответственно.

Среди пациентов с сочетанной пылевой и грибковой (*Alternaria*) сенсibilизацией основным клиническим проявлением был также АР (98,3%-93,8%) и БА (35,6% - 31,3%) у детей и взрослых, соответственно. Частота коморбидной патологии (АР+БА) у детей с сенсibilизацией к *Alternaria* при ко-сенсibilизации (*Alternaria*+пыльца) выше в 2,6 раза по сравнению с клиническими вариантами без сопутствующей пылевой аллергии: 33,9% - 13,0%, соответственно.

Сочетанная сенсibilизация к *Alternaria* и пыльце является фактором риска формирования бронхиальной астмы в детском возрасте (ОШ=2,625; 1,035-6,655). Риск развития БА при этом увеличивается на 44% - ОР 1,443 (1,049-1,986).

Результаты проведенной алергокомпонентной диагностики показали наличие истинной сенсibilизации к *Alternaria al* у 10% пациентов с симптомами ринита и астмы в июле-сентябре. Полученные данные указывают на ведущее значение грибов рода *Alternaria* среди грибковых алергенов и важную этиологическую роль *Alternaria* у пациентов с сочетанной пылевой и грибковой сенсibilизацией в Самарском регионе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как результат проведенного исследования, были охарактеризованы условия формирования грибковой сенсibilизации в г. Самаре. Выделены доминирующие в регионе таксоны плесневых грибов, показана региональная специфика спорообразования: сезонная динамика, пиковые периоды, взаимосвязь с погодными условиями; охарактеризован спектр грибковой

сенсibilизации у пациентов с ринитом и астмой, оценен риск развития АР и БА у пациентов с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria* и *Cladosporium*, а также при сочетанной пылевой и грибковой сенсibilизации, с помощью методов молекулярной алергодиагностики охарактеризован спектр грибковой сенсibilизации у пациентов с симптомами поллиноза в июле-сентябре.

Доминирующим в регионе таксоном является *Alternaria*. Особенности климатических условий региона способствуют повышению концентрации спор грибов *Alternaria* в июле-сентябре - в период цветения полыни и амброзии, что может вызывать затруднение при проведении диагностики и лечении пациентов, имеющих обострения алергических заболеваний в данный период. Сочетанная сенсibilизация к *Alternaria* и пыльцевым алергенам является этиологическим фактором АР и БА, увеличивает частоту коморбидной патологии в детском возрасте. Сочетанная сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* и пыльце является фактором риска формирования БА у детей. Сенсibilизация к мажорному алергокомпоненту *Alternaria* выявлена у 10% пациентов с симптомами поллиноза в июле-сентябре. Полученные данные указывают на роль грибов рода *Alternaria* как этиологического фактора АР и БА в регионе, и позволят оптимизировать диагностику, лечение и профилактику респираторных алергических заболеваний в г. Самара.

ВЫВОДЫ

1. В атмосфере г. Самары преобладают споры грибов рода *Alternaria* и *Cladosporium* (34,4%, в среднем, за период наблюдения). Частота дней, в которые превышаются пороговые значения концентрации спор *Alternaria*, варьирует от 6 до 81% за месяц с максимальными значениями в июле-сентябре. Концентрация спор грибов рода *Cladosporium* не превышает пороговых показателей, что определяет их низкую значимость как этиологического фактора респираторной алергии.

2. По данным аллергологического обследования грибковая сенсibilизация выявлена в 43,4% случаев у детей и в 31,4% – у взрослых пациентов с аллергическим ринитом и астмой. В структуре грибковой сенсibilизации доминирует сенсibilизация к грибам рода *Alternaria*, которая встречается у 97,2% детей и 81,3% взрослых. У детей преобладает средний и высокий уровень сенсibilизации (в 52,3% случаев), у взрослых – низкий (в 80,8% случаев).
3. Основной нозологической формой у пациентов с грибковой сенсibilизации в регионе является аллергический ринит, наблюдающийся в 96,4% случаев (98,0% у детей и 90,6% у взрослых). Бронхиальная астма диагностирована у 26,4% больных (25,9% детей и 28,1% взрослых), коморбидная патология (сочетание АР и БА) выявлена у 24,0% детей и 18,7% взрослых.
4. Сочетанная грибковая сенсibilизация у больных поллинозом выявляется у 47,8% и 27,0% взрослых, соответственно, частота сочетанной сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* диагностирована у 44% детей и 21,6% взрослых, страдающих поллинозом. Ко-сенсibilизация (*Alternaria*+пыльца) повышает риск развития бронхиальной астмы в детском возрасте на 44% (RR 1,443; (1,049-1,986)).
5. Особенностью молекулярного спектра грибковой сенсibilизации у пациентов с симптомами поллиноза в июле-сентябре в г. Самаре является наличие специфических IgE к rAlt a1 у 10% обследованных и IgE-АТ к грибам рода *Cladosporium* – у 4%. IgE-АТ к главному аллергокомпоненту rAlt a1 определяются у 60% пациентов с сенсibilизацией к нативному экстракту *Alternaria* с высокой статистически значимой положительной корреляцией между уровнем sIgE к нативному экстракту *Alternaria* и к rAlt a1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В перспективе планируется дальнейшее проведение аэропалинологического мониторинга в Самарском регионе с целью динамического изучения спектра грибковых аэроаллергенов, их сезонной и годичной динамики, а также взаимосвязи с погодными и климатическими условиями с целью прогнозирования периодов обострения АР и БА. Доступ к данным мониторинга для врачей и пациентов поможет существенно облегчить диагностику и лечение поллинозов.

Данные о распространенности сенсибилизации к грибам рода *Alternaria* в регионе свидетельствуют о перспективности внедрения экстракта *Alternaria* в состав лечебных смесей для аллерген-специфической иммунотерапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аак, О. В. Особенности сенсибилизации к распространенным аллергенам, включая грибковые, у больных бронхиальной астмой жителей Ленинградской области / О. В. Аак, А. В. Соболев // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 74-80.
2. Адо, А. Д. Частная аллергология / А. Д. Адо, Ю. А. Порошина, Н. В. Адрианова, В. Н. Абросимов ; под ред. А. Д. Адо. – Москва : Медицина, 1976. – 512 с.
3. Аллергические заболевания легких у детей, обусловленные грибковой сенсибилизацией = Allergic pulmonary diseases induced by fungal sensibilization in children : Guidelines : методические рекомендации / МЗ РФ. – Москва, 1994. – 11, [1] с.
4. Ахапкина, И. Г. Изучение профиля гиперчувствительности к пыльцевым и грибным аллергенам в московском регионе / И. Г. Ахапкина, С. Н. Краханенкова, Е. В. Добронравова, Е. Н. Шушпанова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 59 (5). – С. 41-43.

5. Баландина, С. Ю. Изучение сезонной динамики содержания микромицетов в атмосферном воздухе около лечебного учреждения / С. Ю. Баландина, В. В. Семериков, К. Г. Щварц // Вестник Удмуртского университета. – 2015. – № 25 (3). – С. 7-10.
6. Бержец, В. М. Изучение распространенности сенсibilизации к плесневым грибам у жителей Москвы и Московской области / В. М. Бержец, С. В. Хлгтян, Е. А. Коренева, О. Ю. Емельянова, О. В. Радикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 3. – С. 18-22.
7. Бондаренко, Т. Н. Профиль сенсibilизации к мажорным и минорным компонентам бытовых аллергенов у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом и гельминтозом / Т. Н. Бондаренко // Астма та алергія. – 2016. – № 2. – С. 55-59.
8. Вальтер, Г. Растительность земного шара : эколого-физиологическая характеристика : в 3 томах. Т. 2: Леса умеренной зоны / Г. Вальтер ; пер. с нем. Ю. Я. Ретеюма ; под ред. Т. А. Роботнова. – Москва : Прогресс, 1974. – 423 с., 2 л. ил. : ил., карт.
9. Варламов, Е. Е. Значение аллергенов плесневых грибов в развитии аллергических заболеваний полости носа: подходы к диагностике, терапии и профилактике / Е. Е. Варламов, А. Н. Пампура, А. И. Асманов // Педиатрия: приложение к журналу Consillium medicum. – 2018. – № 4. – С. 67-71.
10. Власова, Н. В. К первичным результатам палино-экологического мониторинга атмосферного воздуха г. Самары / Н. В. Власова, Л. М. Кавеленова, М. В. Манжос // Известия Самарского научного центра РАН. – 2013. – Т. 15, № 3 (6). – С. 1745-1748.
11. Гервазиева, В. Б. Особенности сенсibilизации к плесневым грибам и ее роль в развитии респираторных аллергических заболеваний / В. Б. Гервазиева, П. В. Самойликов, Г. В. Васильева // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 109-114.

12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. д-ра физ.-мат. наук Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
13. Грегори, Ф. Микробиология атмосферы / пер. с англ. Г. С. Муромцева ; под ред. проф. К. М. Степанова и д-ра техн. наук В. Ф. Дунского. – Москва : Мир, 1964. – 371 с., 5 л. ил. : ил.
14. Ефимова, М. Р. Общая теория статистики / М. Р. Ефимова, Е. В. Петрова, В. Н. Румянцев. – Москва : ИНФРА-М, 1997. – 412, [1] с.
15. Иванова, О. Н. Структура грибковой сенситизации у детей Республики Саха (Якутия) / О. Н. Иванова, И. С. Иванова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 7 (109), ч. 2. – С. 81-85.
16. Кабулов, Г. Г. Особенности грибковой сенсibilизации в различных климатогеографических зонах Азербайджана у детей, больных бронхиальной астмой / Г. Г. Кабулов // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 23-38.
17. Кавеленова, Л. М. К методологии использования городской растительности в биомониторинге условий урбосреды / Л. М. Кавеленова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 228-238.
18. Кавеленова, Л. М. Временная неоднородность климатических условий лесостепи и ее значение для биомониторинга и интродукции растений / Л. М. Кавеленова, С. А. Разно // Вестник Самарского государственного университета. – 2002. – № 5 : внеочеред. вып. – С. 156-165.
19. Кавеленова, Л. М. Экологические особенности некоторых местных и интродуцированных древесных растений в городских насаждениях лесостепи Среднего Поволжья (на примере г. Самары) / Л. М. Кавеленова, Н. В. Малыхина, С. А. Разно, Ю. В. Смирнов, Е. А. Осипова, Р. В. Кузнецов // Вестник Самарского университета. Естественная серия. – 2007. – № 8 (58). – С. 89-96.
20. Клименкова, Л. В. Клинико-иммунологические особенности и патогенетическая терапия детей с аллергическими заболеваниями дыхательных путей, обусловленными грибковой сенсibilизацией = Clinico-immunological

peculiarities and pathogenetic therapy of children with allergic diseases of respiratory tract associated by fungal sensibilization : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Л. В. Клименкова ; Пенз. ин-т усоверш. врачей. – Москва, 1999. – 19 с.

21. Козина, А. И. Клинико-аллергологическая характеристика и эффективность АСИТ аллергических заболеваний, обусловленных грибковой сенсibilизацией, у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / А. И. Козина. – Пенза, 2013. – 19, [2] с.

22. Козлова, Я. И. Микогенная сенсibilизация у пациентов с бронхиальной астмой в Санкт-Петербурге / Я. И. Козлова, Е. В. Фролова, Л. В. Филиппова, А. Е. Учеваткина, О. В. Аак, Н. Н. Климко // Медицинская Иммунология. – 2015. – Т. 17, Спец. вып. – С. 67.

23. Корнейкова, М. В. Микробиота воздушной среды обитания в зоне воздействия промышленных предприятий на Кольском полуострове / М. В. Корнейкова // Вестник Кольского научного центра РАН. – 2013. – № 4 (15). – С. 108-112.

24. Котов, В. С. Роль сенсibilизации к антигенам грибов рода *Cladosporium* при аллергических заболеваниях легких у детей / В. С. Котов, Е. А. Ружицкая, Ю. Л. Мизерницкий, Т. А. Миненкова, Т. С. Окунева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 46-54.

25. Кузьмина, К. Д. Распространенность сенсibilизации к плесневым аллергенам на территории Саратовской области (по данным аллергоцентра г. Саратова) / К. Д. Кузьмина, Л. В. Скучаева // Bulletin of medical internet conference. – 2017. – № 7 (6). – С. 1022.

26. Курбачева, О. М. Лечение аллергического ринита с позиций доказательной медицины / О. М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 42–51.

27. Маянский, А. Н. Введение в медицинскую микологию : учеб.-метод. пособие для студентов мед. вузов / А. Н. Маянский, М. И. Заславская, Е. В. Салина. – Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 2000. – 53 с. : ил.

28. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : учебник по дисциплине "Микробиология, вирусология и иммунология" для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 31.05.01 "Лечебное дело", 31.05.02 "Педиатрия", 32.05.01 "Медико-профилактическое дело" : в 2 томах. Т. 1 / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 447 с. : ил., цв. ил., портр.

29. Мейер-Меликян, Н. Р. Принципы и методы аэропалинологических исследований / Н. Р. Мейер-Меликян, Е. Э. Северова, Г. П. Гапочка, С. В. Полевова, П. И. Токарев, И. Ю. Бовина. – Москва, 1999. – 48 с.

30. Назарова, Т. И. Эпидемиологические аспекты микогенной аллергии у детей = Epidemiological aspects of fungous allergy in children / Т. И. Назарова, А. А. Корягин, Л. В. Пушко [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 1999. – № 2. – С. 32-34.

31. Овчинникова, Т. А. Микробиота снегового покрова территории города Самары / Т. А. Овчинникова // Вестник Самарского государственного университета. Естественная серия. – 2015. – № 3 (125). – С. 189-197.

32. Петрова, Т. А. Микологический анализ воздушной среды учебных и лабораторных помещений С.-Петербургского университета / Т. А. Петрова // Микология и альгология – 2004 : материалы юбилейной конференции, посвященной 85-летию кафедры микологии и альгологии МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, 01-29 февр. 2004 г. – Москва, 2004. – С. 104-105.

33. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; пер. с англ. В. И. Кандрора [и др.]. – Москва : Мир, 2000. – 581, [1] с.

34. Рыжкин, Д. В. Мониторинг концентрации спор грибов *Cladosporium* и *Alternaria* в атмосферном воздухе г. Москвы / Д. В. Рыжкин, С. Н. Еланский, Т. М. Желтикова // Лекарственный вестник. – 2002. – Т. 2, № 2 (14). – С. 51-52.

35. Северова, Е. Э. Таксономический состав аэропалинологического спектра г. Москвы / Е. Э. Северова, С. В. Полевова, Н. Р. Мейер-Меликян, И. Ю. Бовина // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. – 2000. – Т. 105, вып. 1. – С. 44–50.

36. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях : практическое руководство / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 303 с.
37. Уханова, О. П. Аэропалеонтологический мониторинг пыльцы сорных трав и плесневых грибов / О. П. Уханова, М. А. Богданова, И. В. Желтова, А. А. Юдин, Ф. А. Щербинин // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 1: Аллергология/Иммунология. – С. 48-51.
38. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы = National guidelines on diagnosis and management of patients with bronchial asthma / А. Г. Чучалин З. Р. Айсанов, А. С. Белевский [и др.] ; Российское респираторное общество. – Москва, 2017. – 55 с.
39. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит = Federal clinical recommendations. Allergic rhinitis / Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, К. С. Павлова [и др.] ; Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ). – Москва, 2018. – 23 с.
40. Хабибулина, Л. Р. Клинико-аллергологическая характеристика поллинозов Среднего Поволжья (на примере городского округа Самара) / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.03.09 / Л. Р. Хабибулина. – Москва, 2018. – 29 с.
41. Хафизова, А. Р. Особенности клинического течения и диагностики плесневой сенсibilизации у детей с атопией = Peculiarities of clinical course and diagnosis of mold sensibilization in children with atopy : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / А. Р. Хафизова ; Казан. гос. мед. ин-т им. С. В. Курашова. – Казань, 1992. – 19 с.
42. Христова, Д. Сенсibilизация к аллергенам плесневых грибов у пациентов с респираторной аллергией. Оптимизация диагностического процесса / Д. Христова, Я. Кандова, Г. Николов, Б. Петрунов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – № 2. – С. 119-124.

43. Царев, С. В. Роль микромицетов в аллергопатологии. Современные подходы к диагностике и терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.09 / С. В. Царев. – Москва, 2010. – 50 с.
44. Чурюкина, Э. В. Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропалинологического мониторинга 2019 года / Э. В. Чурюкина, Е. В. Назарова // Российский аллергологический журнал. – 2021. - № 18 (2). – С. 32-45.
45. Эльканова, А.Х. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у детей с грибковой сенсibilизацией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / А. И. Эльканова. – Ставрополь, 2013.– 23 с.
46. Ababutain, I. M. Aeromycology of some eastern provinces of Saudi Arabia / I. M. Ababutain // Indoor and Built Environment. – 2013.–Vol. 22 (2). – P. 388-394.
47. Aden, E. Standardization of *Alternaria alternata*: extraction and quantification of alt a 1 by using an mAb-based 2-site binding assay / E/ Aden, B. Weber, J. Bossert, M. Teppke, E. Frank, R. Wahl, H. Fiebig, O. Cromwell // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1999. – Vol. 104 (1). – P. 128-135.
48. Agarwal, R. Severe asthma and fungi: current evidence / R. Agarwal, D. Gupta // Medical Mycology. – 2011. – Vol. 49 (1). – P. S150-157.
49. Agarwal, M. K. Immunochemical quantitation of airborne short ragweed, *Alternaria*, antigen E, and Alt-I allergens: a two-year prospective study / M. K. Agarwal, J. W. Yunginger, M. C. Swanson, C. E. Reed // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1983. –Vol. 72. – P. 40-45.
50. Ahmed, H. Retrospective analysis of aeroallergen's sensitization patterns in Edmonton, Canada / H. Ahmed, M. B. Ospina, K. Sideri, H. Vliagoftis // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 13. – P. 15-16.
51. Ahmed, J. Aeromycoflora of the Dhaka University campus / J. Ahmed, K. Hossain, M. Bashir // Bangladesh Journal of Botany. – 2013. – Vol. 42 (2). – P. 273-278.
52. Arbes, S. J. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination

Survey / S. J. Arbes, P. J. Gergen, L. Elliott, D. C. Zeldin // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2005. – Vol. 116. – P. 377–383.

53. Arshad, S. H. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study / S. H. Arshad, S. M. Tariq, S. Matthews, E. Hakim // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108 (2). – P. E33. – doi: 10.1542/peds.108.2.e33.

54. Ballero, M. Comparative study about airborne spores in Cagliari and Perugia / M. Ballero, N. Gioannis, S. Lombardini, G. Goretti // *Aerobiologia*. – 1992. – Vol. 8. – P. 141-147.

55. Bardei, F. Atmospheric concentrations and intradiurnal pattern of *Alternaria* and *Cladosporium conidia* in Tétouan (NW of Morocco) / F. Bardei, H. Bouziane, M. Trigo, N. Ajouray, F. Haskouri, M. Kadiri // *Aerobiologia*. – 2017. – Vol. 33. – P. 221-228.

56. Bartra, J. Sensitization to *Alternaria* in patients with respiratory allergy / J. Bartra, J. Belmonte, J. M. Torres-Rodriguez, A. Cistero-Bahima // *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. – 2009. – Vol. 14. – P. 3372-3379.

57. Behbod, B. Wheeze in infancy: protection associated with yeasts in house dust contrasts with increased risk associated with yeasts in indoor air and other fungal taxa / B. Behbod, J. E. Sordillo, E. B. Hoffman, S. Datta, M. L. Muilenberg, J. A. Scott, G. L. Chew, T. A. E. Platts-Mills, J. Schwartz, H. Burge, D. R. Gold // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68 (11). – P. 1410-1418. – doi: 10.1111/all.12254

58. Bernardis, P. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients / P. Bernardis, M. Agnoletto, P. Puccinelli, S. Parmiani, M. Pozzan // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1996. – Vol. 6. – P. 55–62.

59. Bernstein, I. L. Allergy diagnostic testing: an update practice parameter / I. L. Bernstein, J. T. Li, D. I. Bernstein, R. Hamilton, S. Spector, R. Tan, S. Sicherer, D. Golden, D. A. Khan, R. A. Nicklas, J. M. Portnoy, J. Blessing-Moore, L. Cox, D. M. Lang, J. Oppenheimer, C. C. Randolph, D. E. Schuller, S. A. Tilles, D. V. Wallace, E. Levetin, R. Weber // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2008. – Vol. 100. – Suppl. 3. – P. 1–148.

60. Black, P. N. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma / P. N. Black, A. A. Udy, S. M. Brodie // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2000. – Vol. 55 (5). – P. 501-504.
61. Bousquet, P. J. Assessment of Allergen Sensitization in a General Population-Based Survey (European Community Respiratory Health Survey I) / P. J. Bousquet, C. Castelli, J. P. Daures, J. Heinrich, R. Hooper, J. Sunyer, M. Wjst, D. Jarvis, P. Burney // *Annals of Epidemiology*. – 2010. – Vol. 20 (11). – P. 797-803.
62. Bush, R. K. *Alternaria*-induced asthma / R. K. Bush, J. J. Prochna // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2004. – Vol. 113 (2). – P. 227-234.
63. Calderon, M. A. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence / M. A. Calderon, L. Cox, T. B. Casale, P. Moingeon, P. Demoly // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 129. – P. 929–934.
64. Canonica, G. W. A WAO–ARIA– GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics / G. W. Canonica, I. J. Ansotegui, R. Pawankar [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2013. – Vol. 6. – P. 17.
65. Canova, C. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks / C. Canova, J. Heinrich, J. M. Anto [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 42. – P. 935-945.
66. Chakraborty, P. Aeromycoflora of an agricultural farm in West Bengal, India: a five-year study (1994-1999) / P. Chakraborty, S. Gupta-Bhattacharya, S. Chanda // *Grana*. – 2003. – Vol. 42. – P. 248-254.
67. Cecchi, L. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology / L. Cecchi, G. D'Amato, J. G. Ayres, C. Galan, F. Forastiere, B. Forsberg, J. Gerritsen, C. Nunes, H. Behrendt, C. Akdis, R. Dahl, I. Annesi-Maesano // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65. – P. 1073-1081.
68. Celakovska, J. Sensitization to Fungi in Atopic Dermatitis Patients 14 Year and Older - Association with Other Atopic Diseases and Parameters / J. Celakovska, J. Celakovska, B. Josef, K. Ettlner // *Indian Journal of Dermatology*. – 2018. – Vol. 63 (5). – P. 391-398.

69. Ciprandi, G. Patient-related factors in rhinitis and asthma: the satisfaction with allergy treatment survey / G. Ciprandi, C. Incorvaia, S. Scurati, P. Puccinelli, S. Soffia, F. Frati, O. Rossi // *Current Medical Research and Opinion*. – 2011. – Vol. 27 (5). – P. 1005-1011.
70. Corey, J. P. Prevalence of mold-specific immunoglobulins in a Midwestern allergy practice / J. P. Corey, S. Kaiseruddin, A. Gungor // *Gungor Otolaryngol Head Neck Surgery*. – 1997. – Vol. 117 (5). – P. 516–520.
71. Cox, L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe / L. Cox, L. Jacobsen // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2009. – Vol. 103 (6). – P. 451–459.
72. Cramer, R. Cross-reactivity among fungal allergens: a clinically relevant phenomenon? / R. Cramer, S. Zeller, A. G. Glaser, M. Vilhelmsson, C. Rhyner // *Mycoses*. – 2009. – Vol. 52 (2). – P. 99-106.
73. Dales, R. E. The role of fungal spores in thunderstorm asthma / R. E. Dales, S. Cacmak, S. Judek, T. Dann, F. Coates, J. R. Brook, R. T. Burnett // *Chest*. – 2003. – Vol. 123 (3). – P. 745-750.
74. D'Amato, G. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe / G. D'Amato, F. T. Spieksma // *Allergy*. – 1995. – Vol. 50 (11). – P. 870–877.
75. Damialis, A. Estimating the abundance of airborne pollen and fungal spores at variable elevations using an aircraft: how high can they fly? / A. Damialis, E. Kaimakamis, M. Konoglou, I. Akritidis, C. Traidl-Hoffmann, D. Gioulekas // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 16 (7). – P. 44535.
76. De Benedictis, F. M. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries / F. M. de Benedictis, F. Franceschini, D. Hill, C. Naspitz, F. E. Simons, U. Wahn, J. O. Warner, M. de Longueville ; EPAAC Study Group // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. – P. 295–303.
77. Dharmage, S. Prevalence and residential determinants of fungi within homes in Melbourne, Australia / S. Dharmage, M. Bailey, J. Raven, T. Mitakakis, F. Thien, A. Forbes, D. Guest, M. Abramson, E. H. Walters // *Clinical & Experimental Allergy*. – 1999. – Vol. 29, is. 11. – P. 1481–1489.

78. Docampo, S. Fungal spore content of the atmosphere of the Cave of Nerja (southern Spain): diversity and origin / S. Docampo, M. Mar Trigo, M. Recio, M. Melgar, J. García-Sánchez, B. Cabezudo // *Science of The Total Environment*. – 2011. – Vol. 409 (4). – P. 835-843.

79. Eggleston, P. A. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma / P. A. Eggleston, D. Rosenstreich, H. Lynn, P. Gergen, D. Baker, M. Kattan, K. M. Mortimer, H. Mitchell, D. Ownby, R. Slavin, F. Malveaux // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1998. – Vol. 102. – P. 563-570.

80. Fernandez, C. Asthma related to *Alternaria* sensitization: an analysis of skin-test and serum-specific IgE efficiency based on the bronchial provocation test / C. Fernandez, E. Bevilacqua, N. Fernandez, P. Gajate, A. G. de la Cámara, M. Garcimartín, R. Vives, J. Rodríguez // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2010. – Vol. 41 (5). – P. 649-656.

81. Fernández-Soto, R. Fungal Allergy: Pattern of sensitization over the past 11 years / R. Fernández-Soto, E. M. Navarrete-Rodríguez, B. E. Del-Rio-Navarro, J. J. Luis Sienra-Monge, N. A. Meneses-Sánchez, O. J. Saucedo-Ramírez // *Allergologia et immunopathologia*. – 2018. – Vol. 46 (6). – P. 557-564.

82. Filali Ben Sidel, F. Airborne fungal spores of *Alternaria*, meteorological parameters and predicting variables / F. Filali Ben Sidel, H. Bouziane, M. del Mar. Trigo, E. Haskouri, F. Bardei, A. Redouane, M. Kadiri, H. Riadi, M. Kazzaz // *International Journal of Biometeorology*. – 2015. – Vol. 59 (3). – P. 339-346.

83. Forkel, S. Sensitization against Fungi in Patients with Airway Allergies over 20 Years in Germany / S. Forkel, C. Beutner, S. S. Schröder, O. Bader, S. Gupta, T. Fuchs, M7 P7 Schön, J. Geier, T. Buhl // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2021. – Vol. 182 (6). – P. 515-523.

84. Fukutomi, Y. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues / Y. Fukutomi, M. Taniguchi // *Allergology International*. – 2015. – Vol. 64 (4). – P. 321-331.

85. Gabriel, M. F. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy / M. F. Gabriel, I. Postigo, C. T. Tomas, J. Martinez // *Environment International*. – 2016. – Vol. 89/90. – P. 71-80.
86. Gabriel, M. F. Alt a 15 is a new cross-reactive minor allergen of *Alternaria alternata* / M. F. Gabriel, I. Postigo, A. Gutiérrez-Rodríguez, E. Suñén, J. A. Guisantes, J. Fernández, C. T. Tomaz, J. Martínez // *Immunobiology*. – 2016. – Vol. 221 (2). – P. 123-60.
87. García-Gomero, D. Sensibilización a aeroalérgenos en una población pediátrica peruana con enfermedades alérgicas / D. García-Gomero, M. López- Talledo, C. Galván-Calle, R. Muñoz-León, E. Matos-Benavides, C. Toribio-Dionicio [et al.] // *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. – 2020. – Vol. 37 (1). – P. 57- 62.
88. Ghosh, D. Study of aeromycoflora in indoor and outdoor environment of National Library, Kolkata / D. Ghosh, D. Dhar, A. Das // *The International Journal of Plant, Animal and Environmental Sciences*. – 2014. – Vol. 4, is. 3. – P. 663-672.
89. Gravesen, S. Microfungal contamination of damp buildings – examples of risk constructions and risk materials / S. Gravesen, P. A. Nielsen, R. Iversen, K. F. Nielsen // *Environ Health Perspectives*. – 1999. – Vol. 107, suppl 3. – P. 505–508.
90. Grewling, L. Temporal variability in the allergenicity of airborne *Alternaria* spores / L. Grewling, M. Nowak, A. Szymańska, Ł. Kostecki, P. Bogawski // *Medical Mycology*. – 2019. – Vol. 57 (4). – P. 403-411.
91. Grinn-Gofron, A. The variation in spore concentrations of selected fungal taxa associated with weather conditions in Szczecin, Poland, 2004-2006 / A. Grinn-Gofron // *Grana*. – 2008. – Vol. 47, is. 2. – P.139-146.
92. Gupta, A. Correlation between fungal sensitisation in childhood persistent asthma and disease severity / A. Gupta, M. Singh, A. Chakrabarti, J. L. Mathew, A. Rawat // *Mycoses*. – 2018. – Vol. 61 (3). – P. 195-200.
93. Halonen, M. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment / M. Halonen, D. A. Stern, A. L. Wright , L. M. Taussig, F. D. Martinez // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1997. – Vol. 155 (4). – P. 1356-1361.

94. Harishankar, I. P. Study of seasonal variations of aeromycoflora of railway station, Janjgir-Naila, Janjgir, CG, India / P. Harishankar, T. Priti, E. M. Kusum // *International Research Journal of Biological Sciences*. – 2016. – Vol. 5 (5). – P. 67-76.
95. Hasnain, S. M. Airborne and allergenic fungal spores of the Karachi environment and their correlation with meteorological factors / S. M. Hasnain, M. Syed, M. A. Waqar // *Journal of Environmental Monitoring*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1006-1013.
96. Hedayati, M. T. Specific IgE against *Alternaria alternata* in atopic dermatitis and asthma patients / M. T. Hedayati, A. Arabzadehmoghadam, Z. Hajheydari // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2009. – Vol. 13 (3). – P. 187-191.
97. Heinzerling, L. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe-a survey from the GALEN network / L. Heinzerling, A. Frew, C. Bindslev-Jensen, S. Bonini [et al.] // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60. – P. 1287-1300.
98. Herrero, B. The role of meteorological factors in determining the annual variation of *Alternaria* and *Cladosporium* spores in the atmosphere of Palencia, 1990-1992 / B. Herrero, M. Fombella-Blanco, D. Fernandez-Gonzalez, R. M. Valencia-Barrera // *International journal of Biometeorology*. – 1996. – Vol. 39 (3). – P. 139-142.
99. Hirst, J. M. Changes in atmospheric spore content: Diurnal periodicity and the effects of weather / J. M. Hirst // *Transactions of the British Mycological Society*. – 1953. – Vol. 36, is. 4. – P. 375-393.
100. Hjelmroos, M. Relationship between airborne fungal spore presence and weather variables: *Cladosporium* and *Alternaria* / M. Hjelmroos // *Grana*. – 1993. – Vol. 32. – P. 40-47.
101. Heinzerling, L. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe-a survey from the GALEN network / L. Heinzerling, A. Frew, C. Bindslev-Jensen [et al.] // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60 (10). – P. 1287-1300. [67]
102. Horner, W. E. Fungal allergens / W. E. Horner, A. Helbling, J. E. Salvaggio, S. B. Lehrer // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1995. – Vol. 8 (2). – P. 161-179.

103. Jirik, V. Bioaerosols in the Suburbs of Ostrava during one year period / V. Jirik, O. Machaczka, V. Ovesná, H. Miturová, E. Holendová, J. Janoutová, V. Janout // Central European journal of public health. – 2016. – Vol. 4. – P. S55-S60.
104. Kasprzyk, I. Air pollution by allergenic spores of the genus *Alternaria* in the air of central and eastern Europe / I. Kasprzyk, V. Rodinkova, I. Šaulienė [et al.] // Environmental science and pollution research international. – 2015. – Vol. 22 (12). – P. 9260-9274.
105. Kasprzyk, I. Fluctuation range of the concentration of airborne *Alternaria* conidiospores sampled at different geographical locations in Poland (2010–2011) / I. Kasprzyk, A. Sulborska, M. Nowak, A. Szymańska, J. Kaczmarek, W. Haratym, E. Weryszko-Chmielewska, M. Jedryczka // Acta Agrobotanica. – 2013. – Vol. 66 (1). – P. 65–76.
106. Kasprzyk, I. Aeromycology – main research fields of interest during the last 25 years / I. Kasprzyk // Annals of Agricultural and Environmental Medicine (AAEM). – 2008. – Vol.15 (1). – P. 1-7.
107. Kim, H. K. Innate type 2 response to *Alternaria* extract enhances ryegrass-induced lung inflammation / H. K. Kim, S. Lund, R. Baum, P. Rosenthal, N. Khorram, T. A. Doherty // International Archives of Allergy and Immunology. – 2014. – Vol. 163 (2). – P. 92–105.
108. Kleine-Tebbe, J. Predominance of the major allergen (*Alt a 1*) in *Alternaria* sensitized patients / J. Kleine-Tebbe, M. Worm, S. Jeep, F. Matthiesen, H. Löwenstein, G. Kunkel // Clinical & Experimental Allergy. – 1993. – Vol. 23 (3). – P. 211-218.
109. Kotwal, S. G. Aeromycoflora of outdoor and indoor air of residential area in Nashik / S. G Kotwal, S. V. Gosavi, K. D. Deore // Asian Journal of Experimental Biological Sciences. – 2010. – Vol. 5. – P. 24-30.
110. Kuznietsova, O. Clinical peculiarities of seasonal respiratory allergy in children / O. Kuznietsova, S. Nedelska // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52. – P. A4467.

111. Kustrzeba-Wojcicka, I. *Alternaria alternata* and Its Allergens: a Comprehensive Review / I. Kustrzeba-Wojcicka, E. Siwak, G. Terlecki, A. Wolańczyk-Mędrala, W. Mędrala // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2014. – Vol. 47 (3). – P. 354-365.
112. Lacey, J. Spore dispersal – its role in ecology and disease: the British contribution to fungal aerobiology / J. Lacey // *Mycological Research*. – 1996. – Vol. 100, is. 6. – P. 641-660.
113. Law, A.W. Direct costs of allergic rhinitis in the United States: Estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey / A. W. Law, S. D. Reed, J. S. Sundy, K. A Schulman // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2003. – Vol. 111 (2). – P. 296–300.
114. Levetin, E. Taxonomy of Allergenic Fungi / E. Levetin, E. Horner, A. Scott // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*. – 2016. – Vol. 4 (3). – P. 375-385.
115. Li, D.-W. A Year-Round Outdoor Aeromycological Study in Waterloo, Ontario, Canada / Li De-Wei, D. Kendrick // *Grana*. – 1995. – Vol. 34 (3). – P. 199-207.
116. Licorish, K. Role of *Alternaria* and *Penicillium* spores in the pathogenesis of asthma / K. Licorish, H. S. Novey, P. Kozak, R. D. Fairshter, A. F. Wilson // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1985. – Vol. 6 (7). – P. 819-825.
117. López Couso, V. P. Fungi Sensitization in Spain: Importance of the *Alternaria alternata* Species and Its Major Allergen Alt a 1 in the Allergenicity / V. P. López Couso, M. Tortajada-Girbés, D. Rodriguez Gil, J. Martínez Quesada, R. Palacios Pelaez // *Journal of fungi*. – Basel, 2021. – Vol. 7 (8). – P. 631.
118. Lyons, T. W. Mold and *Alternaria* skin test reactivity and asthma in children in Connecticut / T. W. Lyons, D. B. Wakefield, M. M. Cloutier // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2011. – Vol. 106 (4). – P. 301-307.
119. Mari, A. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts / A. Mari, P. Schneider, V. Wally, M. Breitenbach, B. Simon-Nobbe // *Clin Exp Allergy*. – 2003. – Vol. 33 (10). – P. 1429-1438.

120. Maya-Manzano, J. M. Airborne *Alternaria* conidia in Mediterranean rural environments in SW of Iberian Peninsula and weather parameters that influence their seasonality in relation to climate change / J. M. Maya-Manzano, M. Munoz-Trivino, S. Fernández-Rodríguez, I. Silva-Palacios, A. Gonzalo-Garijo, R. Tormo-Molina // *Aerobiologia*. – 2016. – Vol. 32. – P. 95-108.
121. McLaughlin, D. J. Systematics and Evolution. Part A / D. J. McLaughlin, E. G. McLaughlin, P. A. Lemke. – New York ; Berlin : Springer, 2001. – 366 p. – (The Mycota. Vol. 7).
122. Meng, J. Identity of the fungal species present in the homes of asthmatic children / J. Meng, C. S. Barnes, L. J. Rosenwasser // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2012. – Vol. 42 (10). – P. 1448-1458.
123. Midlands Asthma and Allergy Research Association (MAARA) : [official website]. – [East Midlands], 2013 – . – URL: <https://maara.org> (date of application: 27.02.2022). – Text. Image : electronic
124. Miles, R. M. Studies on *Alternaria* allergens. IV. Biologic activity of a purified *Alternaria* fraction (Alt-I) / R. M. Miles, J. L. Parker, R. T. Jones, M. J. E. Dahlberg, J. W. Yunginger // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1983. – Vol. 71 (1, pt. 1). – P. 36-39.
125. Mitakakis, T. Z. A fungal spore calendar for the atmosphere of Melbourne, Australia, for the year 1993 / T. Z. Mitakakis, D. I. Guest // *Aerobiologia*. – 2001. – Vol. 17 (2). – P. 171-176.
126. Moral, L. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors / L. Moral, M. Roig, J. Garde, A. Alós, T. Toral, M. J. Fuentes // *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*. – 2008. – Vol. 36. – P. 128-133.
127. Nambu, M. Detection of Fungi in Indoor Environments and Fungus-Specific IgE Sensitization in Allergic Children / M. Nambu, H. Kouno, M. Aihara-Tanaka, H. Shirai, K. Takatori // *World Allergy Organization Journal*. – 2009. – Vol. 2 (9). – P. 208-212.

128. Nasser, S. Allergens and thunderstorm asthma / S. Nasser, T. Pulimood // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2009. – Vol. 9. – P. 384.
129. Neukirch, C. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study / C. Neukirch, C. Henry, B. Leynaert, R. Liard, J. Bousquet, F. Neukirchet // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1999. – Vol. 103. – P. 709-711.
130. Nolles, G. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children / G. Nolles, M. O. Hoekstra, J. P. Schouten, J. Gerritsen, H. F. Kauffman // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2001. – Vol. 31(10). – P. 1564–1570.
131. Nomenclature of allergens Allergen Nomenclature / WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee : [official website]. – [S. 1.], 2021. – URL: <http://www.allergen.org> (date of application: 27.02.2022). – Text : electronic.
132. O'Hollaren, M. T. Exposure to an Aeroallergen as a Possible Precipitating Factor in Respiratory Arrest in Young Patients with Asthma / M. T. O'Hollaren, J. W. Yunginger, K. P. Offord, M. J. Somers, E. J. O'Connell, D. J. Ballard, M. I. Sachs // *New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 324 (6). – P. 359-363.
133. Olsen, Y. Airborne *Cladosporium* and *Alternaria* spore concentrations through 26 years in Copenhagen, Denmark / Y. Olsen, C. Skjøth, O. Hertel, K. Rasmussen, T. Sigsgaard, U. Gosewinkel // *Aerobiol.* – 2020. – Vol. 36. – P. 141-157.
134. Park, H. J. A nationwide survey of inhalant allergens sensitization and levels of indoor major allergens in Korea / H. J. Park, J. H. Lee, K. H. Park [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 222–227.
135. Peat, J. K. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia / J. K. Peat, E. Tovey, C. M. Mellis, S. R. Leeder, A. J. Woolcock // *Clinical & Experimental Allergy*. – 1993. – Vol. 23 (10). – P. 812-820.
136. Perzanowski, M. S. Association of sensitization to *Alternaria* allergens with asthma among school-age children / M. S. Perzanowski, R. S. Sporik, P. Squillace, L. E. Gelber, R. Call, M. Carter, T. A. Platts-Mills // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1998. – Vol. 101 (5). – P. 626-632.

137. Radon, K. Air contaminants in different European farming environments / R. Radon, B. Danuser, M. Iversen, E. Monso, C. Weber, J. Hartung, K. Donham, U. Palmgren, D. Nowak // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine (AAEM)*. – 2002. – Vol. 9 (1). – P. 41-48.
138. Randriamanantany, Z. A. *Alternaria* sensitization and allergic rhinitis with or without asthma in the French Six Cities study / Z. A. Randriamanantany, I. Annesi-Maesano, D. Moreau, C. Raheison, D. Charpin, C. Kopferschmitt, F. Lavaud, A. Taytard, F. De Blay, D. Caillaud // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65 (3). – P. 368-375
139. Rapiejko, P. Threshold pollen count necessary to evoke allergic symptoms / P. Rapiejko, D. Jurkiewicz, K. Szczygielski, D. Jurkiewicz // *The Polish otolaryngology*. – 2007. – Vol. 61(4). – P. 591-594.
140. Reijula, K. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum* / K. Reijula, M. Leino, H. Mussalo-Rauhamaa, M. Nikulin, H. Alenius, J. Mikkola, P. Elg, O. Kari, S. Mäkinen-Kiljunen, T. Haahtela // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2003. – Vol. 91(3). – P. 280-287.
141. Rivera-Mariani, F. E. Skin test reactivity of allergic subjects to basidiomycetes' crude extracts in a tropical environment / F. E. Rivera-Mariani, S. Nazario-Jiménez, F. López-Malpica, B. Bolaños-Rosero // *Medical Mycology*. – 2011. – Vol. 49. – P. 887-891.
142. Rodríguez-Rajo, F. J. Variation assessment of airborne *Alternaria* and *Cladosporium* spores at different bioclimatical conditions / F. J. Rodríguez-Rajo, I. Iglesias, V. Jato // *Mycological Research*. – 2005. – Vol. 109 (4). – P. 497-507.
143. Salo, P. M. Exposure to *Alternaria alternata* in US homes is associated with asthma symptoms / P. M. Salo, S. J. Jr. Arbes, M. Sever, R. Jaramillo, R. D. Cohn, S. J. London, D. C. Zeldin // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 118 (4). – P. 892-898.
144. Sastre, J. Molecular diagnosis in allergy / J. Sastre // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2010. – Vol. 40. – P. 1442–1460.

145. Schiavoni, G. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy / G. Schiavoni, G. D'Amato, C. Affeni // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2017. – Vol. 118 (3). – P. 269-275.
146. Sen, B. Fungal flora in indoor and outdoor air of different residential houses in Tekirdag City (Turkey): seasonal distribution and relationship with climatic factors / B. Sen, A. Asan // *Environmental Monitoring and Assessment*. – 2009. – Vol. 151. – P. 209-219.
147. Shaheen, I. Aeromycology of Amman area, Jordan / I. Shaheen // *Grana*. – 1992. – Vol. 3. – P. 223-228.
148. Sharkar, J. Immunobiochemical Analysis of cross-reactive glutation-s-transferase allergen from different fungal sources / J. Sharkar, P. D. Gupta, S. Sridhara , B. P. Singh, S. N. Gaur, N. Arora // *Immunological Investigations*. – 2005. – Vol. 34 (1). – P. 37-51.
149. Sharpe, R. A. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors / R. A. Sharpe, N. Bearman, C. R. Thornton, K. Husk, N. J. Osborne // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 135 (1). – P. 110-122.
150. Shelton, B. G. Profiles of Airborne Fungi in Buildings and Outdoor Environments in the United States / B. G. Shelton, H. Kimberly, W. Kirkland, G. K. Morris // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2002. – Vol. 68 (4). – P. 1743-1753.
151. Simon-Nobb, B. The spectrum of fungal allergy / B. Simon-Nobb, U. Denk, V. Poll, R. Rid, M. Breitenbach // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2008. – Vol. 145 (1). – P. 58-86.
152. Skgoth, C. A. *Alternaria* spores in the air across Europe: abundance, seasonality and relationships with climate, meteorology and local environment / C. A. Skgoth, J. Belmonte, A. Damialis [et al.] // *Aerobiologia*. – 2016. – Vol. 32(1). – P. 3-22.
153. Smit, L. A. Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Mold allergen sensitization in adult asthma according to integrin $\beta 3$ polymorphisms and Toll-like receptor 2/+596 genotype / L. A. Smit, E. Bouzigon,

J. Bousquet [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 128. – P. 185-191.

154. Stark, P. C. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life / P. C. Stark, H. A. Burge, L. M. Ryan, D. K. Milton, D. R. Gold // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. – Vol. 168 (2). – P. 232-237.

155. Syed M. Hasnain Influence of meteorological factors on air spora / Syed M. Hasnain // *Grana*. – 1993. – Vol. 32(3). – P. 184-188.

156. Tariq, S. M. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years / S. M. Tariq, S. M. Matthews, M. Stevens, E. A. Hakim // *Clinical & Experimental Allergy*. – 1996. – Vol. 26. – P. 794-798.

157. Twaroch, T. E. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy / T.E. Twaroch, M. Curin, R. Valenta, I. Swoboda // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2015. – Vol. 7 (3). – P. 205-220.

158. Vesper, S. J. Comparison of populations of mould species in homes in the UK and USA using mould-specific quantitative PCR / S. J. Vesper, L. J. Wymer, T. Meklin, M. Varma, R. Stott, M. Richardson, R. A. Haugland // *Letters in Applied Microbiology*. – 2005. – Vol. 41 (4). – P. 367-373.

159. Wada, K. *Alternaria* inhibits double-stranded RNA-induced cytokine production through Toll-like receptor 3 / K. Wada, T. Kobayashi, Y. Matsuwaki, H. Moriyama, H. Kita // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2013. – Vol.161, suppl 2. – P. 75–83.

160. Weichel, M. Nuclear transport factor 2 represents a novel cross-reactive fungal allergen / M. Weichel, P. Schmid-Grendelmeier, S. Flückiger, M. Breitenbach, K. Blaser, R. Cramer // *Allergy*. – 2006. – Vol. 58 (3). – P. 198-206.

161. Wen-Hai, Lin Association of fungal aerosol, air pollutants, and meteorological factors / Lin Wen-Hai, Li Chih-Shan // *Aerosol Science and technology*. – 2000. – Vol. 32, is. 4. – P. 359-368.

162. Wenzel, S. E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes / S. E. Wenzel // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 368 (9537). – P. 804-813.

163. Wiszniewska, M. Mould sensitisation among bakers and farmers with work-related respiratory symptoms / M. Wiszniewska, D. Tymoszuk, E. Nowakowska-Świrta, C. Pałczyński, J. Walusiak-Skorupa // *Industrial health*. – 2013. – Vol. 51. – P. 275-284.
164. Wallner, M. Specific immunotherapy in pollen allergy / M. Wallner, P. Briza, J. Thalhamer, F. Ferreira // *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. – 2007. – Vol. 9 (2). – P. 160-167.
165. Yunginger, J. Studies on *Alternaria* allergens. III. Isolation of a major allergenic fraction (Alt-I) / J. W. Yunginger, R. T. Jones, M. E. Nesheim, M. Geller // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1980. – Vol. 66. – P. 138-147.
166. Zukiewicz-Sobczak, W. A. The role of fungi in allergic diseases / W. A. Zukiewicz-Sobczak // *Postepy Dermatol Alergol*. – 2013. – Vol. 30 (1). – P. 42-45.
167. Zureik, M. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey / M. Zureik, C. Neukirch, B. Leynaert, J. Bousquet, F. Neukirch // *BMJ*. – 2002. – Vol. 325. – P. 411-414.