

DOI: 10.26442/24138460.2018.4.000016

# Значение аллергенов плесневых грибов в развитии аллергических заболеваний полости носа: подходы к диагностике, терапии и профилактике

Е.Е.Варламов<sup>✉</sup>, А.Н.Пампура, А.И.Асманов  
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»  
 Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1  
<sup>✉</sup>varlamov80@mail.ru

Аллергические заболевания полости носа значительно снижают качество жизни пациентов и являются фактором, предрасполагающим к развитию бронхиальной астмы, и их развитие может индуцировать сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов. В статье представлены данные о значении плесневых грибов в развитии аллергических заболеваний полости носа и описаны современные подходы к диагностике, лечению и профилактике.

**Ключевые слова:** плесневые грибы, аллергия, аллергический ринит, аллергический грибковый синусит.

**Для цитирования:** Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Асманов А.И. Значение аллергенов плесневых грибов в развитии аллергических заболеваний полости носа: подходы к диагностике, терапии и профилактике. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 4: 67–71.  
 DOI: 10.26442/24138460.2018.4.000016

## Review

### Significance of mold fungi allergens in the development nasal cavity allergic diseases: approaches to diagnosis, therapy and prevention

E.E.Varlamov<sup>✉</sup>, A.N.Pampura, A.I.Asmanov  
 N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1  
<sup>✉</sup>varlamov80@mail.ru

#### Abstract

Nasal cavity allergic diseases significantly reduce the quality of life of patients and are factor predisposing to the development of asthma. Sensitization to mold allergens can induce their development. The article presents data on the significance of fungi in the development of nasal cavity allergic diseases, and describes approaches to diagnosis, treatment and prevention.

**Key words:** mold fungi, allergy, allergic rhinitis, allergic fungal sinusitis.

**For citation:** Varlamov E.E., Pampura A.N., Asmanov A.I. Significance of mold fungi allergens in the development nasal cavity allergic diseases: approaches to diagnosis, therapy and prevention. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 4: 67–71. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.000016

**К**линические манифестации аллергического заболевания зависят от локализации аллергического воспалительного процесса. Одним из возможных органов-мишеней являются верхние дыхательные пути – носовые ходы, носоглотка, придаточные пазухи носа.

По сравнению с другими заболеваниями аллергического воспаления верхних дыхательных путей может показаться не очень значительной проблемой, поскольку оно не связано с тяжелой заболеваемостью и смертностью. Однако данная группа заболеваний снижает качество жизни многих пациентов, ухудшая качество сна и когнитивные функции, вызывая раздражительность и усталость. Так, аллергический ринит (АР) взаимосвязан со снижением успеваемости в школе и на работе. Лечение больных АР ежегодно требует существенных расходов. Более того, косвенные расходы, связанные с потерей производительности труда, больше, чем при бронхиальной астме (БА) [1]. Проблему усугубляет тот факт, что у части пациентов отмечается резистентность к стандартной фармакотерапии. При этом четкие рекомендации по тактике ведения в такой ситуации не разработаны.

Развитие аллергических заболеваний полости носа может индуцировать сенсибилизация к любой группе ингаляционных аллергенов, одной из которых являются плесневые грибы.

**Плесневые грибы** – группа грибов, растущих в виде многоклеточных нитей (гифов), которые обра-

зуют мицелий; это компонент биосферы, который присутствует практически везде: в открытой среде, в помещениях, ряде рабочих мест. На сегодняшний день описано более 100 тыс. видов грибов [2, 3]. Плесневые грибы распространены повсеместно. В природе они играют важнейшую роль в разложении органических остатков, тем самым давая другим организмам доступ к необходимым питательным веществам, таким как азот и фосфор. Плесневые грибы необходимы для изготовления пищевых продуктов и напитков, а также для производства лекарственных препаратов.

Плесневые грибы являются эукариотическими организмами с клеточной стенкой, состоящей из хитина. Номенклатура плесневых грибов биномиальна, т.е. каждый организм носит название рода и вида. Вместе с тем данные о плесневых грибах постоянно обновляются, что приводит к изменениям в таксономической классификации.

Условно плесневые грибы можно разделить на 2 группы – грибы, обитающие в открытой среде (например, *Alternaria*, *Cladosporium*) и обитающие преимущественно в помещениях (*Penicillium*, *Aspergillus*) [4].

На состав спор, находящихся в воздухе, оказывают влияние температура и влажность. Концентрация спор в воздухе может варьировать от 50 спор/м<sup>3</sup> в холодное время года до 50 тыс. спор/м<sup>3</sup> и больше в теплую, влажную погоду [5, 6]. Грибные споры перемещаются с пылевыми облаками и обнаруживаются во всех районах земного шара. В регионах с умеренным климатом кон-

центрация спор возрастает с марта до конца лета и уменьшается с наступлением первых морозов [7, 8].

В помещениях концентрация спор зависит от сырости/гидроизоляции здания и температурного режима. Так, существует положительная связь между концентрацией спор, уровнем CO<sub>2</sub> и значениями температуры [9].

Глобальное изменение климата на планете влияет на риск развития респираторной аллергии. Существует взаимосвязь между развитием ряда плесневых грибов (*Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium oxysporum*, и *Epicoccum purpurascens*) и прогнозируемым изменением климатических условий. Было продемонстрировано, что рост грибов увеличивается при повышении температуры, но при этом спорообразование было снижено [10].

Плесневые грибы, как и ряд других ингаляционных аллергенов, могут взаимодействовать с различными примесями, загрязняющими воздух. Установлено, что поллютанты могут модифицировать аллергенные белки, индуцируя образование новых и изменение существующих эпитопов [11], и тем самым влияя на их взаимодействие с иммунной системой. Так, было выявлено 5-кратное увеличение концентрации аллергена Asp f 1 в конидиях *Aspergillus fumigatus* под воздействием NO<sub>2</sub> [12].

Споры разных видов плесневых грибов есть в составе домашней пыли и, соответственно, присутствуют в тех же местах, что и домашняя пыль. Поэтому всегда отмечается экспозиция аллергенов нескольких видов грибов в сочетании с воздействием домашней пыли [13].

Плесневые грибки могут оказывать различное неблагоприятное воздействие на здоровье человека: вызывать инфекционные заболевания, оказывать токсичное действие, и индуцировать развитие как IgE-, так и не-IgE-опосредованных иммунопатологических реакций [14]. Зачастую эти процессы могут сочетаться у одного пациента.

Плесневые грибы представляют угрозу для здоровья, прежде всего больным из группы риска, к которым относятся:

- пациенты с иммунодефицитами или получающие иммуносупрессивную терапию;
- пациенты с муковисцидозом;
- больные БА.

Ранняя экспозиция плесневых грибов ассоциирована с риском развития респираторных аллергических заболеваний, что подтверждено целым рядом исследований. В проспективном исследовании когорты детей установлено, что экспозиция плесени в течение раннего детского возраста повышает риск развития астмы, особенно персистирующей, и АР [15]. T.Reponen и соавт. установили высокий риск развития астмы у детей к возрасту 7 лет, после воздействия плесневых грибов в течение первого года жизни [16]. Выявлена положительная взаимосвязь между содержанием плесневых грибов в спальне и развитием астмы у детей к возрасту 6 лет [17].

Наиболее часто причиной развития аллергических заболеваний являются грибы родов *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* и *Aspergillus*.

***Alternaria spp.*** обычно относят к грибам внешней среды, однако они могут встречаться и в помещениях, особенно с повышенной влажностью (например, ванны) [18]. Основным аллергеном *Alternaria spp.* является Alt a 1, который локализуется в клеточной стенке спор, что объясняет его высокую значимость как ингаляционного аллергена [19]. *A. alternata* является одним из основных аллергенов окружающей среды, связанных с развитием БА и АР. Установлена ассоциация между экспозицией *A. alternata* и развитием obstructивных заболеваний легких у детей, БА и АР, а также с тяжестью астмы [20–22].

***Cladosporium spp.*** – один из самых распространенных родов плесневых грибов. Подобно *Alternaria spp.* обитает преимущественно в открытой среде, однако обнаруживается и в закрытых помещениях [23, 24]. Клиническое значение аналогично *Alternaria spp.* Хотя выделено большое количество протеинов *Cladosporium spp.*, ни один из них не является главным аллергеном. Все идентифицированные аллергены являются минорными, отвечающими за перекрестную сенсибилизацию [25]. Предполагается, что по этой причине моносенсибилизация к *Cladosporium spp.* встречается редко.

***Penicillium*** встречается как в открытой среде, так и в помещениях, но внимание большинства исследователей сосредоточено на его действии внутри помещений [26, 27]. Концентрация *Penicillium* в помещениях увеличивается при недостаточном отоплении и вентиляции, плохой освещенности, присутствии домашних животных [28]. Высокие концентрации *Penicillium* ассоциированы с повышенным риском развития у детей obstructивных нарушений и БА [29]. В настоящий момент выделен целый ряд аллергенов *Penicillium spp.*, вместе с тем не определены родо- и видоспецифические главные аллергенные компоненты, ответственные за развитие аллергии к *Penicillium spp.*

***Aspergillus.*** Род *Aspergillus* включает более 100 видов, которые распространены повсеместно. Грибы рода *Aspergillus* вызывают такие заболевания, как БА, АР и риносинусит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперчувствительный пневмонит, аспергиллема и инвазивный аспергилез [14]. В настоящее время выделено большое число основных аллергенов рода *Aspergillus*. Основные аллергены, имеющие наибольшее клиническое значение, – Asp f1, f2, f3, f4 и f6 [30].

Распространенность сенсибилизации к плесневым грибкам очень вариабельна и зависит от географического региона. По данным European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), частота сенсибилизации к *Alternaria* и *Cladosporium* во взрослой популяции, включающей 15 тыс. человек из 15 стран, составляет 0,2–14,4% и 0–11,9% [31]. Достоверных данных о распространенности сенсибилизации к грибковым аллергенам в Российской Федерации нет.

Плесневые грибы могут способствовать развитию таких аллергических заболеваний полости носа, как АР, аллергический синусит, аллергический грибковый синусит.

### Аллергический ринит

Типичной нозологической формой аллергического заболевания верхних дыхательных путей является АР – одно из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. По разным оценкам, распространенность АР составляет приблизительно от 2 до 25% у детей и от 1 до 40% у взрослых. Недавние исследования показывают, что распространенность АР возросла, особенно в странах с первоначально низким уровнем распространенности [1].

Классическими симптомами АР являются зуд в носу, чиханье, ринорея и затруднение носового дыхания. Также нередки глазные симптомы, аллергический риноконъюнктивит.

АР часто ассоциируется с БА, которая встречается у 15–38% пациентов с АР [32, 33], а симптомы ринита присутствуют у 6–85% пациентов с астмой [34–36]. Кроме того, АР является фактором риска развития БА [32, 36], в том числе и неконтролируемой среднетяжелой-тяжелой [37].

Распространенность АР, индуцированного сенсибилизацией к плесневым грибам, зависит от географического положения. Так, в Финляндии распространенность сенсибилизации к *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum* составляет 2,8 и 2,7% соответственно [38]. В тропических регионах этот показатель может достигать 20%.

Большинство исследователей связывает развитие ринита с плесневыми аллергенами, основываясь на наличии сырости и видимого роста плесени в жилых помещениях. Так, O.Koskinen и соавт. установили взаимосвязь между уровнем влажности в доме и симптомами ринита [39]. В другом исследовании была обнаружена корреляция симптомов ринита у детей с концентрацией *Cladosporium* spp. в помещениях [40].

АР чаще индуцируется плесневыми грибами, обитающими в открытой среде (например, *A. alternata*), и значительно реже *C. herbarum*, *Mucor* sp., *Penicillium* sp. и *Aspergillus* [38, 41].

### Аллергический грибковый риносинусит

Аллергический грибковый риносинусит (АГР) был впервые описан в 1983 г. A.Katzenstein и соавт. [42]. АГР отмечается у 5–10% пациентов с хроническим синуситом [43]. Это заболевание является вариантом хронического синусита, в основе которого лежит реакция гиперчувствительности 1-го типа к грибковым аллергенам. Процесс начинается с попадания спор грибка в придаточные пазухи носа с последующим развитием аллергического воспаления. Эозинофилы, мигрирующие в очаг воспаления, вызывают высвобождение токсических белков, способных вызвать деструкцию тканей [44]. Данное заболевание обычно быстро не прогрессирует, однако со временем процесс может выйти за пределы носовой пазухи и привести к разрушению окружающих костей и сжатию соседних структур, таких как глазница или головной мозг [45, 46].

Согласно последним данным, тяжелые, резистентные к терапии формы риносинусита индуцируются наличием биопленок, содержащих грибы. Грибковые биопленки являются микрогрибковыми комплексами, которые способны колонизировать как биотические, так и абиотические поверхности. Они способны действовать в обход иммунной системы и уменьшать чувствительность к противогрибковым препаратам при сохранении способности высвобождать микроскопические частицы грибковых гифов. В целом ряде исследований показаны присутствие биопленок на слизистой оболочке придаточных пазух больных хроническим риносинуситом и взаимосвязь такого присутствия с течением заболевания [47–49].

### Диагностика

Диагностика АР (аллергического синусита), причиной которого является сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов, начинается со сбора **анамнеза**.

В клинической практике при сборе анамнеза необходимо обращать внимание на следующие позиции:

- Жилищные условия пациента (наличие видимого роста плесени, влажность и вентиляция помещений), а также условия пребывания в детском дошкольном учреждении/школе.
- Сезонность – существует зависимость времени и частоты обострений аллергических болезней органов дыхания от вегетации грибов, при этом пик их роста совпадает с максимальным содержанием спор в воздушной среде. Наибольшая концентрация спор плесневых грибов в воздухе отмечается с апреля по ноябрь, в зимние месяцы она минимальна.
- В какой ситуации развивается обострение. Обострения аллергических заболеваний, обусловленные сенсибилизацией к грибковым аллергенам, обычно связаны с нахождением в лесу, участием в заготовке сена, контакте с опавшими листьями, пребыванием в сырых помещениях, подвалах и т.д.
- Улучшение течения заболевания после прекращения контакта с плесенью (при хроническом течении заболевания для объективной оценки необходим длительный промежуток времени).

**При физикальном обследовании** обращают на себя внимание внешние признаки ринита: отсутствие носового дыхания; отечность лица; у больных при-

открыт рот; наличие дерматита над верхней губой и в области крыльев носа; темные круги под глазами; пациенты могут потирать ладонью кончик носа – «аллергический салют»; в случае присоединения вторичной инфекции назальный секрет может носить слизистогнойный характер.

У большинства пациентов с АГР отмечаются заложенность носа, ринорея, кашель, нарушение обоняния, боли в горле, лицевые боли.

Необходимо подчеркнуть, что плесневые грибы могут быть обнаружены в полости носа и околоносовых пазухах подавляющего большинства населения [50]. Таким образом, одно наличие грибов не является диагностически значимым критерием АГР, в этой связи предложены критерии постановки диагноза АГР.

Выделяют **5 больших диагностических критериев** АГР:

- полипоз носа;
- наличие эозинофилов в назальном секрете с отсутствием грибковой инфекции в околоносовых тканях;
- изменения придаточных пазух носа, характерные для хронического синусита, выявляемые при проведении компьютерной томографии;
- положительные микробиологические и гистологические тесты на наличие плесневых грибов;
- наличие иммуноглобулина (IgE) к аллергенам плесневых грибов.

**К малым диагностическим критериям** относятся БА в анамнезе, одностороннее поражение, признаки разрушения костей лицевого скелета на рентгенограмме, эозинофилия в клиническом анализе крови [43].

**Лабораторная и инструментальная диагностика** при подозрении на аллергическое заболевание полости носа обязательно должна включать [51]:

- клинический анализ крови (возможно наличие эозинофилии в период обострения);
- цитологическое исследование назального секрета (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более);
- передняя риноскопия;
- аллергологическое обследование (кожные скарификационные пробы и/или определение специфических IgE, провокационные назальные тесты).

### Лечение

Лечение пациентов с сенсибилизацией к аллергенам плесневых грибов во многом сходно с лечением пациентов с сенсибилизацией к другим аэроаллергенам.

На первом месте стоят мероприятия по снижению экспозиции аллергенов, которые включают:

- частую уборку помещений, условия которых способствуют росту плесени (душевые, подвалы), с использованием растворов, предупреждающих рост плесени;
- борьбу с ростом плесневых грибов на кухне, наличие вытяжки для удаления пара, применение порошка буры для обработки мест скопления плесени, использование одноразовых пакетов для мусора;
- сушку одежды только в проветриваемом помещении вне жилой комнаты, ограничение посещения плохо проветриваемых сырых помещений (подвалов, амбаров, погребов);
- исключение участия в садовых работах осенью и весной (так как именно лежалые листья и трава служат источником плесени в воздухе), контакта с собранными или горящими листьями, заплесневелым сеном или соломой;
- исключение из питания продуктов, содержащих плесневые грибы (острые сыры рокфор и чеддер, кисломолочные продукты).

Следует отметить, что плесневые грибы могут оказывать неблагоприятное воздействие и при неаллергических заболеваниях верхних дыхательных путей. Следовательно, при ведении пациентов с соответствующими нозологиями необходим комплекс мероприятий по предупреждению экспозиции плесневых грибов [52].

Объем медикаментозной терапии определяется клиническими проявлениями и тяжестью заболевания. Основные группы препаратов, применяемые при терапии АР: неседативные антигистаминные препараты, интраназальные антигистаминные препараты, интраназальные кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. В тяжелых случаях могут назначаться системные кортикостероиды, при наличии сопутствующей БА – моноклональные антитела к IgE.

Рассматривая показания к хирургическому вмешательству при АР, следует помнить, что операция в этом случае является симптоматическим методом лечения. Она способна значительно улучшить носовое дыхание, но не оказывает воздействия на остальные симптомы ринита – ринорею, приступы чихания, зуд и щекотание в полости носа, нарушение обоняния. Исключение составляют только операции при деформациях перегородки носа, являющихся причиной рефлекторного отека и источником патологической импульсации в нижние дыхательные пути.

Современные хирургические технологии позволяют, практически не повреждая слизистую оболочку, восстановить носовое дыхание, устранить скрытые от невооруженного глаза аномалии строения внутриносовых структур, а при необходимости тщательно вскрыть все пораженные околоносовые пазухи, восстановить их нормальный дренаж, аэрацию и удалить патологическое содержимое.

У пациентов с АГР эндоскопическое хирургическое лечение является основным методом терапии. Цель хирургического лечения – ликвидация механической обструкции, очистка полости придаточной пазухи и создание адекватного оттока при сохранении функциональной способности слизистой оболочки [53]. Вмешательства проводятся в условиях общей анестезии с применением методов эндоскопической эндоназальной малоинвазивной хирургии, что позволяет санировать пазуху от патологического процесса с минимальным травматизмом и нарушением анатомии внутриносовых структур. Так как в основе АГР лежит не просто грибковая инфекция, а иммунопатологическая реакция к аллергенам плесневых грибов, кроме хирургического лечения также применяется медикаментозная противовоспалительная терапия. Препаратами выбора являются кортикостероиды, которые назначаются как в пре-, так и в постоперационный период. Показано, что применение кортикостероидов значительно снижает риск рецидива заболевания [53]. Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования не показали достаточной эффективности противогрибковых препаратов при АГР, и их применение носит вспомогательный характер [54].

Перспективным методом лечения аллергических заболеваний, индуцируемых плесневыми грибами, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) аллергенами плесневых грибов. В литературе есть данные об эффективности АСИТ аллергенами грибов *Alternaria* и *Cladosporium* [55]. Однако на настоящий момент препараты аллергенов плесневых грибов, предназначенных для АСИТ, на территории РФ не зарегистрированы.

### Профилактика

В основе профилактики лежит соблюдение элиминационного режима. Также немаловажное значение имеет обучение пациентов правильному использованию лекарственных препаратов, различным мерам профилактики обострений, самоконтролю.

### Заключение

Плесневые грибы играют важную роль в развитии аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. Для успешного лечения данной группы заболеваний необходим комплексный подход, включающий мероприятия по устранению релевантного аллергена

и адекватную фармакотерапию с использованием современных препаратов. Своевременное купирование клинических проявлений АР не только улучшает качество жизни пациентов и снижает экономические затраты, но и является профилактикой последующего развития БА.

### Литература/References

- Broek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (4): 950–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Blackwell M. The fungi: 1, 2, 3 ... 5.1 million species? *Am J Bot* 2011; 98 (3): 426–38. DOI: 10.3732/ajb.1000298
- Tedersoo L, Bahram M, Ryberg M et al. Global biogeography of the ectomycorrhizal/sebacina lineage (fungi, Sebaciales) as revealed from comparative phylogenetic analyses. *Mol Ecol* 2014; 23 (16): 4168–83. DOI: 10.1111/mec.12849
- Baxi SN, Portnoy JM, Larenas-Linnemann D, Phipatanakul W. Exposure and Health Effects of Fungi on Humans. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (3): 396–404. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.01.008
- Pashley CH, Fairs A, Free RC, Wardlaw AJ. DNA analysis of outdoor air reveals a high degree of fungal diversity, temporal variability, and genera not seen by spore morphology. *Fungal Biol* 2012; 116 (2): 214–24. DOI: 10.1016/j.funbio.2011.11.004
- Barnes C, Schreiber K, Pacheco F et al. Comparison of outdoor allergenic particles and allergen levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 47–54.
- Pulimood TB, Corden JM, Bryden C et al. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 610–7.
- Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 955–61.
- Chao HJ, Milton DK, Schwartz J, Burge HA. Dustborne fungi in large office buildings. *Mycopathologia* 2002; 154: 93–106.
- Damialis A, Mohammad AB, Halley JM, Gange AC. Fungi in a changing world: growth rates will be elevated, but spore production may decrease in future climates. *Int J Biometeorol* 2015; 59 (9): 1157–67. DOI: 10.1007/s00484-014-0927-0
- Reinmuth-Selzle K, Kampf CJ, Lucas K et al. Air pollution and climate change effects on allergies in the anthropocene: abundance, interaction, and modification of allergens and adjuvants. *Environ Sci Technol* 2017; 51 (8): 4119–41. DOI: 10.1021/acs.est.6b04908
- Lang-Yona N, Shuster-Meiseles T, Mazar Y et al. Impact of urban air pollution on the allergenicity of *Aspergillus fumigatus* conidia: outdoor exposure study supported by laboratory experiments. *Sci Total Environ* 2016; 15: 365–71. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.09.058
- Nevalainen A, Täubel M, Hyvärinen A. Indoor fungi: companions and contaminants. *Indoor Air* 2015; 25 (2): 125–56. DOI: 10.1111/ina.12182
- Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int* 2015; 64 (4): 321–31. DOI: 10.1016/j.alit.2015.05.007
- Thacher JD, Gruzdeva O, Pershagen G et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy* 2017; 72 (6): 967–74. DOI: 10.1111/all.13102
- Reponen T, Vesper S, Levin L et al. High environmental relative moldiness index during infancy as a predictor of asthma at 7 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107 (2): 120–6. DOI: 10.1016/j.janai.2011.04.018
- Karvonen AM, Hyvärinen A, Korppi M et al. Moisture damage and asthma: a birth cohort study. *Pediatrics* 2015; 135 (3): e598–606. DOI: 10.1542/peds.2014-1239
- Ara K, Aihara M, Ojima M et al. Survey of fungal contamination in ordinary houses in Japan. *Allergol Int* 2004; 53: 369e77
- Twaroch TE, Arcalis E, Sterflinger K et al. Predominant localization of the major *Alternaria* allergen Alt a 1 in the cell wall of airborne spores. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (4): 1148–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.008
- Randriamanantany ZA, Annesi-Maesano I, Moreau D et al. *Alternaria* sensitization and allergic rhinitis with or without asthma in the French Six Cities study. *Allergy* 2010; 65 (3): 368–75. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02210.x
- Fernandez C, Bevilacqua E, Fernandez N et al. Asthma related to *Alternaria* sensitization: an analysis of skin-test and serum-specific IgE efficiency based on the bronchial provocation test. *Clin Exp Allergy* 2011; 41 (5): 649–56. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03645.x
- Behbod B, Sordillo JE, Hoffman EB et al. Wheeze in infancy: protection associated with yeasts in house dust contrasts with increased risk associated with yeasts in indoor air and other fungal taxa. *Allergy* 2013; 68 (11): 1410–8. DOI: 10.1111/all.12254
- Nambu M, Kouno H, Aihara-Tanaka M et al. Detection of fungi in indoor environments and fungus-specific IgE sensitization in allergic children. *World Allergy Organ J* 2009; 2 (9): 208–12. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3181ba7daf
- Meng J, Barnes CS, Rosenwasser LJ. Identity of the fungal species present in the homes of asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2012; 42 (10): 1448–58. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04001.x

25. Simon-Nobbe B, Denk U, Poll V et al. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 145: 58e86.
26. Bundy KW, Gent JF, Beckett W et al. Household airborne *Penicillium* associated with peak expiratory flow variability in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103 (1): 26–30. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60139-1
27. Reponen T, Lockey J, Bernstein DI et al. Infant origins of childhood asthma associated with specific molds. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (3): 639–44.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.030
28. Sharpe R, Thornton CR, Osborne NJ. Modifiable factors governing indoor fungal diversity and risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44 (5): 631–41. DOI: 10.1111/cea.12281
29. Gent JF, Kezik JM, Hill ME et al. Household mold and dust allergens: exposure, sensitization and childhood asthma morbidity. *Environ Res* 2012; 118: 86–93. DOI: 10.1016/j.envres.2012.07.005
30. Kurup VP, Banerjee B, Hemmann S et al. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 988e93.
31. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007; 62: 301e9.
32. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147–334.
33. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
34. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 383–94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
35. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152 (2): 197–206. DOI: 10.1177/0194599814562166
36. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy* 2012; 42 (2): 186–207. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x
37. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C et al. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301–4.
38. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 280–7.
39. Koskinen OM, Husman TM, Meklin TM, Nevalainen AI. The relationship between moisture or mould observations in houses and the state of health of their occupants. *Eur Respir J* 1999; 14: 1363–7.
40. Su HJ, Rotnitzky A, Burge HA, Spengler JD. Examination of fungi in domestic interiors by using factor analysis: correlations and associations with home factors. *Appl Environ Microbiol* 1992; 58: 181–6.
41. Torres-Rodriguez JM, Pulido-Marrero Z, Vera-Garcia Y. Respiratory allergy to fungi in Barcelona, Spain: clinical aspects, diagnosis and specific treatment in a general allergy unit. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40 (5): 295–300. DOI: 10.1016/j.aller.2011.09.003
42. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 89e93.
43. Silva MP, Baroody FM. Allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110 (4): 217–22. DOI: 10.1016/j.anaai.2012.12.021
44. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 1994; 111: 580e588.
45. Marfani MS, Jawaaid MA, Shaikh SM, Thaheem K. Allergic fungal rhinosinusitis with skull base and orbital erosion. *J Laryngol Otol* 2010; 124 (2): 161–5. DOI: 10.1017/S0022215109991253
46. Bozeman S, de Shazo R, Stringer S, Wright L. Complications of allergic fungal sinusitis. *Am J Med* 2011; 124 (4): 359–68. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.12.005
47. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23 (3): 255–60. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3319
48. Foreman A, Wormald PJ. Different biofilms, different disease? A clinical outcomes study. *Laryngoscope* 2010; 120 (8): 1701–6. DOI: 10.1002/lary.21024
49. Keir J, Pedely L, Swift AC. Biofilms in chronic rhinosinusitis: systematic review and suggestions for future research. *J Laryngol Otol* 2011; 125 (4): 331–7. DOI: 10.1017/S0022215111000016
50. Wiesmüller GA, Heinzow B, Aurbach U et al. Abridged version of the AWMF guideline for the medical clinical diagnostics of indoor mould exposure. *Allergo J Int* 2017; 26 (5): 168–193. DOI: 10.1007/s40629-017-0013-3
51. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польнер С.А. Аллергический ринит. Клинические рекомендации РААКИ. М., 2018. [http://nrcli.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](http://nrcli.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf) / Илина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польнер С.А. Аллергический ринит. Клинические рекомендации РААКИ. М., 2018. [http://nrcli.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](http://nrcli.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf) [in Russian]
52. Dales R, Ruest K, Guay M et al. Residential fungal growth and incidence of acute respiratory illness during the first two years of life. *Environ Res* 2010; 110 (7): 692–8. DOI: 10.1016/j.envres.2010.07.007
53. Thorp BD, McKinney KA, Rose A, Ebert CS. Allergic Fungal Sinusitis in Children. *Otolaryngol Clin North Am* 2012; 45 (3): 631–42, VIII. DOI: 10.1016/j.otc.2012.03.003
54. Fokkens WJ, van Drunen C, Georgalas C, Ebbens F. Role of fungi in pathogenesis of chronic rhinosinusitis: the hypothesis rejected. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20 (1): 19–23. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32834e9084
55. Larenas-Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W, Portnoy JM. Clinical Evaluation and Management of Patients With Suspected Fungus Sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (3): 405–14. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.10.015

#### Сведения об авторах

**Варламов Евгений Евгеньевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния аллергологии и клин. иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: varlamov80@mail.ru

**Пампура Александр Николаевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием аллергологии и клин. иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: arampura1@mail.ru

**Асманов Алан Исмаилович** – канд. мед. наук, рук. науч. отд. острой и хронической патологии уха, горла и носа ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: asmanov@pedklin.ru