



Сенсибілізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(2):193-199. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229885

Резюме. Бронхіальна астма (БА) є вагомою медико-соціальною проблемою педіатрії, що обумовлено її суттєвим впливом на якість життя хворих і значними економічними втратами. Більшість дітей мають атопічний фенотип бронхіальної астми, з ранніми клінічними проявами, атопічним фоном, сімейним атопічним анамнезом, сенсибілізацією до інгаляційних алергенів, еозинофілічним запаленням та бронхіальною гіперреактивністю. У кожному випадку БА в дитини важливим є прогноз клінічного перебігу захворювання та ефективності його терапії. В еру прецизійної медицини охарактеризовані ендотипи бронхіальної астми, що дозволяє персоналізувати більш ефективні терапевтичні підходи. Так, визначення молекулярного профілю сенсибілізації відіграє ключову роль у прогнозуванні клінічних симптомів та тяжкості перебігу бронхіальної астми, а також у розробці рекомендацій щодо запобігання контактам з алергенами та оптимізації терапії. Саме алергія на котів є головним тригером астми в усьому світі та посідає друге місце серед усіх інгаляційних алергенів. На сьогодні вивчено численні алергени котів. Серед них насамперед виділяють такі основні клінічно значущі мажорні та мінорні алергени, як Fel d 1 (утероглобін), Fel d 2 (сироватковий альбумін) та Fel d 4 (ліпокалін). Основними джерелами алергенів у котів є слина, сальні та періанальні залози. Суха слина та лупа поширюються з котячого волосся як дрібні повітряні частинки в навколишнє середовище та можуть викликати сенсибілізацію. Усі коти виробляють таку кількість алергенів, що є достатньо високою, щоб вважатись клінічно значущою. Профіль сенсибілізації до молекулярних алергенів котів є індивідуальним, однак його зв'язок із розвитком БА у дітей і дотепер недостатньо вивчений. Хоча найбільш доцільним було б уникати тварини, але це часто неможливо. Крім того, непрямий вплив алергенів тварин відбувається в місцях, де не проживають тварини. Алерген-специфічна імунотерапія є можливим потенційним рішенням цієї проблеми, хоча необхідні подальші додаткові докази щодо ефективності такого методу лікування у дітей.

Ключові слова: алергени котів; бронхіальна астма; діти; молекулярна діагностика алергії; огляд

Вступ

Бронхіальна астма (БА) залишається однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я як поширена хронічна хвороба серед дітей [1]. Вона є вагомою медико-соціальною проблемою для педіатрії, що обумовлено її суттєвим впливом на якість життя хворих і значними економічними втратами [2].

Від БА страждає 1–18 % населення різних країн світу [3]. В Україні її поширеність становить 4,91 на 1000 дітей [4] і за останні 25 років спостерігається зростання поширеності у дітей на 69,3 % [5]. У віковому аспекті найбільша поширеність БА реєструється в шкільному

віці [6]. Так, 10–15 % дітей шкільного віку мають діагноз бронхіальної астми [7, 8].

Залежно від демографічних, клінічних і патофізіологічних характеристик виділяють притаманні бронхіальній астмі фенотипи, що вказують на підтип захворювання з чітко вираженими основними патофізіологічними механізмами [3]. Фенотип описує клінічні характеристики, але не дає уявлення щодо етіології захворювання і патофізіології. Тому останнім часом було запропоновано виділяти «ендотипи бронхіальної астми» — підтип хвороби, що характеризує її індивідуальні специфічні функціональні або патогенетичні

відмінності, клінічний прогноз через молекулярні механізми або специфічну відповідь на лікування [9].

Більшість дітей мають atopічний фенотип бронхіальної астми, з ранніми клінічними проявами, atopічним фоном, сімейним atopічним анамнезом, сенсibilізацією до інгаляційних алергенів, еозинофільним запаленням та бронхіальною гіперреактивністю [10]. В цьому контексті особливої актуальності набуває вивчення структури сенсibilізації пацієнтів, хворих на БА, яка характеризується суттєвими індивідуальними особливостями [7]. Так, у багатьох дослідженнях [11–13] було доведено, що алергени в приміщенні, зокрема кліщ домашнього пилу, лупа тварин, таргани та пліснява, відіграють значну роль у розвитку астми та рекурентного візінгу в дітей. При цьому, згідно зі статистичними даними, саме алергени тварин є третьою провідною причиною алергічної астми у світі після кліщів та пилку [14].

Коти як важливе джерело алергенів у приміщенні

Домашні тварини, зокрема пухнасті домашні тварини ссавці, є важливим джерелом алергенів у приміщенні. Вони присутні у близько 60 % домогосподарств Європи та США [15]. Без сумніву, це сприяло збільшенню частоти алергії на пухнастих тварин у промислово розвинених країнах світу [16]. За даними авторів, відсоток будинків, де проживають домашні улюбленці, дуже мінливий у всьому світі. У Європі та США домашні тварини користуються великою популярністю: 30–60 % усіх домогосподарств, залежно від регіону, мають одну чи більше домашніх тварин. Так, у Швеції цей показник становить від 20 %, а у Новій Зеландії — до 65 % [17, 18]. За даними Research & Branding Group (2013), більше половини українців (57 %) тримають тварин удома, найчастіше котів (79 %).

Відповідно, поширеність сенсibilізації до собак та котів варіює в різних країнах та залежить від часу впливу алергенів та схильності до atopії. Зростаюча кількість домашніх тварин, зокрема котів і собак, у будинках пов'язана зі значним збільшенням рівня їх алергенів у приміщеннях, де не проживають ці тварини (будинки, школи, дитячі садки, робочі місця). Так, котячі алергени були виявлені у школах, громадському транспорті та інших громадських місцях, оскільки вони знаходяться на одязі та можуть тривалий час перебувати в повітрі [19].

Отже, непрямий контакт алергенів котів має важливе значення, оскільки поширеність алергії на котів у пацієнтів, які ніколи не мали kota вдома, може досягати 34 % [20]. Велика кількість епідеміологічних досліджень демонструють сильний позитивний кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до котячих або собачих алергенів та бронхіальною астмою [21–24] та меншою мірою — алергічним ринітом [25].

У цілому поширеність алергії на котів становить близько 20 % серед atopічної популяції [26]. Алергія на котів є головним тригером астми в усьому світі та посідає друге місце серед усіх інгаляційних алергенів. Так, A. Bjerg, A. Winberg та співавт. (2015) у рандомізованому

дослідженні серед школярів Північної Швеції, де алергія на кліщів домашнього пилу рідко зустрічається, показали, що розвиток бронхіальної астми був асоційований із високим рівнем сенсibilізації до більше ніж одного компонента від однієї тварини [27].

Дослідження, проведене J.R. Konradsen та B. Nordlund (2014), дозволило зробити висновки, що діти з тяжкою астмою мають більш високий рівень специфічних IgE-антитіл до алергенів котів та інших пухнастих тварин порівняно з дітьми з контрольованою астмою і частіше мають сенсibilізацію до декількох пухнастих тварин [28]. Отже, без сумніву, сенсibilізація до алергенів котів є важливим предиктором БА та інших atopічних станів у дітей [29].

Характеристика основних алергенів котів

На сьогодні вивчено численні алергени котів. Серед них насамперед виділяють такі основні клінічно значущі мажорні та мінорні алергени, як Fel d 1 (утероглобін), Fel d 2 (сироватковий альбумін) та Fel d 4 (ліпокалін). Основними джерелами алергенів у котів є слина, сальні та періанальні залози [15]. Суха слина та лупа поширюються з котячого волосся як дрібні повітряні частинки в навколишнє середовище та можуть викликати сенсibilізацію [30]. Усі коти виробляють таку кількість алергенів, що є достатньо високою, щоб вважатись клінічно значущою.

Мажорний алерген котів Fel d 1 — глікопротеїн масою приблизно 35–38 кДа [31] був очищений з екстракту kota та охарактеризований ще в 1974 році [32]. Цей білок є видоспецифічним для сімейства котячих, пов'язаний із виробленням гормонів і має назву «утероглобін» або «секретоглобін». Міститься цей білок переважно в слині, а також у сальних залозах шкіри та в сечі котів-самців [31]. Цей білок має структурно помітну схожість із ліпофіліном/секретоглобіном кролів (Ory c 3) та іншими представниками сімейства утероглобінів, білком клітин бронхіального епітелію людини [33].

Частинки повітря, що несуть Fel d 1, можуть мати діаметр < 5 мкм та досягати малих бронхіол, що сприяє розвитку бронхіальної астми. Саме алерген Fel d 1 є прогностичним маркером алергії на котів, а ефективність визначення sIgE до цільного екстракту котів та до Fel d 1 є подібною [34]. Так, специфічний сироватковий імунoglobулін E (sIgE) до мажорного алергену Fel d 1 присутній у 95 % пацієнтів, які страждають від алергії на котів [26].

На сьогодні охарактеризовано два білки ліпокаліну котів — Fel d 4 і Fel d 7. Як відомо, білок ліпокалін був знайдений у слині котів і має високу перехресну реактивність з іншими ліпокалінами тварин. Так, білок Fel d 4 — один із головних котячих алергенів, що є високомолекулярним з кількома іншими ліпокалінами ссавців — головним алергеном коня Equ c 1 та алергеном собак Can f 6 [15]. Хоча білок Fel d 4 має недостатньо вивчену клінічну значимість, деякі автори стверджують, що сенсibilізація саме до білка Fel d 4 пов'язана з розвитком atopічного дерматиту в дітей і була виявлена

приблизно у 63 % дітей, які мали алергію на котів [26]. Цей білок не був знайдений у зразках повітря.

Недостатньо вивчений і ліпокалін kota Fel d 7, який був виділений із задньої ділянки котячого язика, де містяться невеликі серозні ацинарні залози фон Ебнера (язикові слинні залози). Вивчена послідовність Fel d 7 мала сильну амінокислотну ідентичність із ліпокалінами порівняно з іншими видами ссавців [35]. У дослідженнях було описано високу перехресну реактивність білка ліпокаліну Fel d 7 з основним собачим алергеном Can f 1, а саме 63 % ідентичності послідовності амінокислот [36, 37]. Недавнє дослідження показало, що сенсibilізація до білка Fel d 7 була виявлена приблизно у 38 % дітей з алергією до котів [35].

У 2016 році D. Apostolovic та S. Sánchez-Vidaurre дослідили поширеність сенсibilізації до котячого ліпокаліну Fel d 7 серед 140 шведських пацієнтів, сенсibilізованих до котів. Вони з'ясували, що саме Fel d 7 є важливим алергеном у популяції. Майже половина (46,4 %) пацієнтів, сенсibilізованих до алергенів котів, мали сенсibilізацію до Fel d 7, що навіть вище, ніж у дослідженні, що було виконано раніше [36, 38]. Також автори відзначили, що у більшості пацієнтів із сенсibilізацією до Fel d 7 були виявлені специфічні IgE до білка гCan f 1, що вказує на високу схожість у структурі білка. Важливо, що, досліджуючи профілі сенсibilізації пацієнтів, автори зробили висновок: сенсibilізація до трьох та більше ліпокалінів є предиктором більш тяжкого фенотипу бронхіальної астми [39].

Гомологія та/або структурна схожість між різними алергенами собак та котів, такими як альбуміни та ліпокаліни, пояснюють перехресну реактивність між ними й іншими ссавцями. Цей феномен також пояснює наявність одночасної сенсibilізації до собак, котів та інших ссавців, незалежно від того, чи існує прямий контакт із собаками, котами чи обома тваринами, чи немає прямого впливу домашніх тварин [40].

Наявність потенційної перехресної реактивності у пацієнтів, сенсibilізованих до алергенів котів, може спричинити перехресні харчові алергічні синдроми, якими важко управляти та які складно діагностувати. Зокрема, на сьогодні охарактеризований сироватковий альбумін Fel d 2 — мінорний алерген котів, що відіграє важливу клінічну роль у розвитку харчових алергічних синдромів. Саме pork-cat є основним синдромом харчової алергії у пацієнтів, які мають алергію на котів. Він обумовлений первинною сенсibilізацією до мінорного алергену kota Fel d 2 та його перехресною реактивністю до сироваткового альбуміну свинини. Це призводить до анафілактичних реакцій після споживання свинини, особливо сирої або недостатньо звареної [41]. Зазначений синдром може розвинути у 1–3 % хворих із алергією на котів [15].

Інший алергічний харчовий синдром — це відкладена анафілаксія через наявність IgE до альфа-1,3-галактози (альфа-гал). У цьому випадку в розвитку харчового синдрому головну роль відіграє алергенний вуглеводний епітоп альфа-гал, присутній на котячих IgA та IgM, які позначені відповідно Fel d 5 та Fel d 6 згідно з міжнародною номенклатурою [42, 43].

Важливо, що сенсibilізація до певних алергенів котів пов'язана з тяжкістю та стійкістю клінічних симптомів, а сенсibilізація до більше ніж одного алергену або сенсibilізація до альбуміну пов'язана з більш тяжкими респіраторними симптомами [44]. Без сумніву, профіль сенсibilізації до молекулярних алергенів котів є індивідуальним, однак його зв'язок із розвитком БА у дітей і дотепер недостатньо вивчений [29].

Фактори, що прогнозують сенсibilізацію та розвиток алергії до котів

Час впливу алергенів є визначальним для виникнення сенсibilізації. Що стосується алергенів собак та котів, то деякі дані дозволяють припустити, що експозиція протягом першого року життя, поряд з іншими генетичними та екологічними факторами ризику, може знизити ризик розвитку алергічної астми [45, 46]. Проте існує думка, що вплив алергенів котів після народження та на першому році життя підвищує ризик сенсibilізації та сприяє розвитку алергічного захворювання [47, 48].

На сьогодні описано різні асоціації між ранньою експозицією до алергенів котів протягом перших років життя та сенсibilізацією до цих алергенів у різному віці [38]. Дослідження в декількох когортах дітей повідомили про підвищений ризик специфічної сенсibilізації до котів у дітей дошкільного віку зі збільшенням експозиції котячих алергенів у ранньому віці. Навпаки, в дослідженнях у дітей старшого віку і дорослих повідомлялося про захисний ефект високого впливу сенсibilізації до алергенів котів із залежністю доза — реакція. Повідомлялося про подібні невідповідності у зв'язку між проживанням котів вдома і сенсibilізацією до їх алергенів [49, 50].

У перші 3 роки життя сенсibilізація була більш поширеною серед власників котів, але після цього збільшення рівня сенсibilізації було серед дітей, які не мали котів як домашніх тварин, а отже, й у підлітковому віці поширеність сенсibilізації була чисельно більшою у цій групі [51]. Судячи з усього, суперечливі результати можуть бути наслідком різного способу життя між експонованими та неекспонованими суб'єктами.

Ранній вплив алергену на подальшу сенсibilізацію модифікується атопією батьків та порядком народження, натякаючи на важливість як генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища [49]. Так, у недавньому дослідженні автори припускають взаємодію між генотипом FLG та експозицією Fel d 1. Перехресний аналіз у кожній групі генотипів гена філагрину показав, що рання експозиція алергенів котів та сенсibilізація до білка Fel d 1 відрізняються у дітей із мутацією FLG та без неї. Серед дітей з мутаціями збільшення експозиції значно збільшило ризик сенсibilізації у віці 1, 3, 5 і 8 років. Серед дітей з генотипом дикого типу існував значний зв'язок між експозицією Fel d 1 та сенсibilізацією котів у віці 1 року, без істотного зв'язку у пізньому віці. Ефект раннього впливу на сенсibilізацію з часом зменшився в обох групах генотипів [44].

Сьогодні бракує даних для прогнозування розвитку клінічних проявів у осіб за наявності сенсibilізації до алергенів котів. Однак у дослідженні Asarnoj, Hamsten et al. (2016) сенсibilізація до Can f 1 або Fel d 1 та полісенсibilізація до котячих і собачих алергенів у дитинстві були пов'язані з розвитком подальшої алергії на собак і котів [52]. Деякі дослідження підтвердили зниження рівня sIgE після елімінації джерела впливу, але без істотного зв'язку з клінічними проявами [53]. Хоча дослідження, що підтверджують ці спостереження, тривають, було описано, що у деяких пацієнтів спостерігається менш виражена клінічна реакція, коли вони постійно піддаються значному рівню алергену. Важливо, що у пацієнтів з алергією до котів концентрація Fel d 1 понад 44 мкг/г може спричинити переносимість своїх домашніх тварин, хоча вони, зазвичай, мають сильні респіраторні прояви після того, як знову перебувають без впливу котів [12].

У дослідженні E. Krzych-Fałta, K. Furmańczyk (2018) було обстежено 18 617 осіб (16 562 із міської та 2055 із сільської місцевості) і встановлено, що утримання пухнастих тварин у сільській місцевості діє профілактично до розвитку алергії, тоді як у міських районах ці тварини є фактором, що явно сприяє розвитку бронхіальної астми [54].

Дослідження K. Pyrhonen, S. Nayha, E. Laara (2015) виявило, що роль впливу алергенів собак та котів у ранньому дитинстві на розвиток алергічного захворювання залишається суперечливою. Метою цього дослідження було отримати докази щодо асоціації раннього впливу алергенів собак чи котів на розвиток алергії до них. Було зроблено висновок, що ранній контакт з алергенами тварин у домашніх умовах пов'язаний із вищим ризиком виникнення алергічного захворювання протягом перших чотирьох років життя [48].

Асоціація впливу собак та котів у ранньому дитинстві з частотою виникнення відповідних алергій також досліджувалася в популяції, що включала 4779 дітей віком від 1 до 4 років. Так, було встановлено, що зв'язок між експозицією домашніх тварин та частотою позитивних результатів тестів не залежить від наявності алергії у батьків. Саме ранній вплив алергенів собаки та kota вдома був пов'язаний із більшою частотою відповідної алергії на домашніх тварин протягом перших чотирьох років життя [41].

При цьому декілька досліджень показали, що раннє утримання домашніх тварин, навпаки, може захистити дитину від подальшого розвитку алергії. Так, V. Hesselmar та A. Nicke-Roberts (2018) дослідили взаємозв'язок доза — реакція з алергічними проявами (астма, алергічний ринокон'юнктивіт або екзема) зі збільшенням кількості домашніх котів та собак протягом першого року життя. У когорті частота алергічних захворювань зменшувалася з 49 % у тих, у кого немає домашніх тварин, до нуля у тих, хто мав п'ять і більше домашніх тварин. Такі дані дали змогу зробити висновок, що поширеність алергічних захворювань у дітей віком 7–9 років зменшується залежно від дози алергенів з урахуванням кількості домашніх тварин, які проживають з дитиною протягом першого року життя [55].

Дослідження, проведене у Фінляндії (2020), показало, що наявність kota асоціюється зі зниженням ризику розвитку atopічної екземи та може захистити від розвитку бронхіальної астми та алергії у віці до п'яти років [56].

Алерген-специфічна імунотерапія при сенсibilізації до алергенів котів

Першою лінією терапії бронхіальної астми є інгаляційні кортикостероїди, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, бета-2-агоністи тривалої дії, бета-2-агоністи короткої дії за необхідності, з метою мінімізації симптомів, поліпшення функції легень та зменшення запалення. Незважаючи на це, зараз не можна вважати лікування бронхіальної астми, зокрема у дітей шкільного віку, достатньо ефективним, і вимірвальним показником цього є відсутність контролю астми у значної кількості пацієнтів. Так, за даними літератури, контроль бронхіальної астми досягається лише у 40–50 % дітей, що вкрай замало через те, що це суттєво впливає на якість їхнього життя [57].

В еру прецизійної медицини охарактеризовані ендотипи бронхіальної астми, що дозволяють «персоналізувати» більш ефективні терапевтичні підходи. Можна вважати, що саме алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) була першою спробою прецизійної медицини. АСІТ є єдиним методом модифікації захворювання для пацієнтів з алергічним фенотипом астми та з відповідною сенсibilізацією до алергенів, що інгалюються. Донедавна підшкірна алерген-специфічна імунотерапія (SCIT) вважалася загальноприйнятим ефективним методом АСІТ для осіб з алергічним ринітом та астмою [58], але вона має недоліки для дітей. Саме тому були досліджені альтернативні більш безпечні та комфортні шляхи введення алергену, що можуть дозволити самостійне введення в домашніх умовах, — сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія (SLIT). І SCIT, і SLIT мають подібні механізми впливу, що включають індукцію алерген-специфічного IgG4, стимуляцію IgE-блокуючих антитіл IgG, толерантність до Т-клітин [59].

Молекулярний підхід або традиційно званий Component-resolved diagnostics (CRD), згідно з настановою European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2020 року щодо призначення імунотерапії, став важливим інструментом не тільки в діагностиці алергічних захворювань, а й для правильного призначення АСІТ індивідуально кожному пацієнту [60].

Молекулярна діагностика стосується діагностичного використання очищених або рекомбінантних алергенів, що допомагає розрізнити клінічно важливу справжню сенсibilізацію від перехресної реактивності. Вона допомагає у формуванні рекомендацій щодо уникнення алергенів, в оцінці вибору та складу імунотерапії, прогнозуванні її ефективності. Молекулярна діагностика також може бути корисною для прогнозування клінічних симптомів та їх тяжкості. Слід зазначити, що визначення саме молекулярного профілю сенсibilізації має суттєві переваги перед використан-

ням екстракту алергенів, особливо у полісенсibilізованих осіб.

Головний алерген Fel d 1 є прогностичним маркером алергії на котів та індикатором для призначення АСИТ. Ефективність визначення sIgE щодо повного екстракту котів та до Fel d 1 є подібною [39].

Сьогодні ми маємо обмежену кількість досліджень, де оцінювалася ефективність та безпека АСИТ з екстрактами котів у дітей, які показали неоднозначні результати щодо її ефективності. Проте більшість досліджень та метааналізів виявили ефективність SLIT, особливо для пацієнтів, які мають середньотяжкий перебіг бронхіальної астми, що недостатньо контролюється за допомогою елімінаційних заходів і фармакотерапії, та тих, хто мають моносенсibilізацію до Fel d 1 [10, 61]. SLIT не може бути рекомендована дітям з неконтрольованою астмою [10]. Так, деякі автори стверджують, що АСИТ з екстрактами котів продемонструвала статистично значуще покращення алергічних симптомів. Однак необхідні додаткові докази та проведення більшої кількості рандомізованих досліджень щодо ефективності АСИТ у цих пацієнтів.

Висновки

Бронхіальна астма є важливою медико-соціальною проблемою сучасної охорони здоров'я та, зокрема, педіатрії. В її розвитку суттєве значення має сенсibilізація до алергенів котів. Профіль сенсibilізації дітей до алергенів котів є індивідуальним, при цьому визначення саме молекулярного профілю має суттєві діагностичні переваги.

На сьогодні залишається недостатньо вивченим ліпокалін Fel d 7. Визначення цього профілю сенсibilізації до алергенів котів може мати важливе значення для прогнозування клінічного перебігу захворювання та впровадження перспективних напрямків прецизійної педіатрії, а саме алерген-специфічної імунотерапії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. WHO. Asthma. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
2. Antypkin YuG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshyn VF. Analysis Of Morbidity And Prevalence Of Bronchial Asthma Among Children From Different Age Groups And Regions In Ukraine. *Perinatologiya I Pediatriya*. 2016;1:95-99. doi:10.15574/PP.2016.65.95. (in Ukrainian).
3. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020. Available from: <https://gin-asthma.org>.
4. MOZ. Childhood Bronchial Asthma. 2017. Available from: <https://moz.gov.ua/article/news/bronhialna-astma-u-ditej-#:~:text=Stanom%20na%202017%20rik%2C%20za,nabrjak%20slizovoi%20obolonki%20dihal'nih%20shljahiv>.
5. Volosovets OP, Bolbot YK, Kryvopustov SP, et al. Bronchial Asthma In Children Of Ukraine: Medical And Environmental Parallels Of Morbidity And Prevalence. *Medicni perspektivi*. 2020;25(3):184-191. doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214861. (in Ukrainian).
6. Maidannyk VG, Besh LV, Koloskova OK, Smiyan OI. Childhood Bronchial Asthma: New Clinical Guidelines. *Mizhnarodnij zhurnal pediatrii, akusherstva ta ginekologii*. 2018;12(1):28-42.
7. van de Griendt EJ, Tuut MK, de Groot H, Brand PLP. Applicability of evidence from previous systematic reviews on immunotherapy in current practice of childhood asthma treatment: a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematic review. *BMJ Open*. 2017 Dec 28;7(12):e016326. doi:10.1136/bmjopen-2017-016326.
8. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019 May;74(5):855-873. doi:10.1111/all.13749.
9. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):355-60. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.037.
10. Caffarelli C, Mastorilli C, Procaccianti M, Santoro A. Use of Sublingual Immunotherapy for Aeroallergens in Children with Asthma. *J Clin Med*. 2020 Oct 21;9(10):3381. doi:10.3390/jcm9103381.
11. Platts-Mills TA. How environment affects patients with allergic disease: indoor allergens and asthma. *Ann Allergy*. 1994 Apr;72(4):381-4.
12. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):593-601.e12. doi:10.1016/j.jaci.2014.04.018.
13. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1392-7. doi:10.1016/s0140-6736(00)02842-7.
14. Curin M, Hilger C. Allergy to pets and new allergies to uncommon pets. *Allergol Select*. 2017 Aug 4;1(2):214-221. doi:10.5414/ALX01842E.
15. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27 Suppl 23:1-250. doi:10.1111/pai.12563.
16. Simpson A, Custovic A. Pets and the development of allergic sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 May;5(3):212-20. doi:10.1007/s11882-005-0040-x.
17. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, et al. The EuroPreval birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 May;23(3):230-9. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01254.x.
18. Burr ML, Limb ES, Andrae S, Barry DM, Nagel F. Childhood asthma in four countries: a comparative survey. *Int J Epidemiol*. 1994 Apr;23(2):341-7. doi:10.1093/ije/23.2.341.
19. Zahradnik E, Raulf M. Animal allergens and their presence in the environment. *Front Immunol*. 2014 Mar 3;5:76. doi:10.3389/fimmu.2014.00076.
20. Ichikawa K, Iwasaki E, Baba M, Chapman MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jun;29(6):754-61. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00472.x.

21. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct;108(4):509-15. doi:10.1067/mai.2001.117797.
22. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy*. 2013 Feb;43(2):233-41. doi:10.1111/cea.12050.
23. Bufford JD, Reardon CL, Li Z, et al. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2008 Oct;38(10):1635-43. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03018.x.
24. Sandin A, Björkstén B, Bråbäck L. Development of atopy and wheezing symptoms in relation to heredity and early pet keeping in a Swedish birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Aug;15(4):316-22. doi:10.1111/j.1399-3038.2004.00166.x.
25. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E33. doi:10.1542/peds.108.2.e33.
26. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):616-25. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.026.
27. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, Mattsson L, Borres MP, Rönmark E. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Sep;26(6):557-63. doi:10.1111/pai.12422.
28. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, Borres MP, Grönlund H, Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Mar;25(2):187-92. doi:10.1111/pai.12198.
29. Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, et al. Furry Animal Allergen Component Sensitization and Clinical Outcomes in Adult Asthma and Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Apr;7(4):1230-1238.e4. doi:10.1016/j.jaip.2018.12.018.
30. Grönlund H, Saarne T, Gafvelin G, van Hage M. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(4):265-74. doi:10.1159/000250435.
31. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Apr 10;14:14. doi:10.1186/s13223-018-0239-8.
32. Ohman JL Jr, Lowell FC, Bloch KJ. Allergens of mammalian origin. III. Properties of a major feline allergen. *J Immunol*. 1974 Dec;113(6):1668-77.
33. Hilger C, Kler S, Arumugam K, et al. Identification and isolation of a Fel d 1-like molecule as a major rabbit allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):759-66. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.034.
34. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*. 2016 Jul;71(7):1066-8. doi:10.1111/all.12917.
35. Smith W, O'Neil SE, Hales BJ, et al. Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):159-70. doi:10.1159/000322879.
36. Apostolovic D, Sánchez-Vidaurre S, Waden K, et al. The cat lipocalin Fel d 7 and its cross-reactivity with the dog lipocalin Can f 1. *Allergy*. 2016 Oct;71(10):1490-5. doi:10.1111/all.12955.
37. Saarelainen S, Rytönen-Nissinen M, Rouvinen J, et al. Animal-derived lipocalin allergens exhibit immunoglobulin E cross-reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2008 Feb;38(2):374-81. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02895.x.
38. Virtanen T, Zeiler T, Mäntyjärvi R. Important animal allergens are lipocalin proteins: why are they allergenic? *Int Arch Allergy Immunol*. 1999 Dec;120(4):247-58. doi:10.1159/000024277.
39. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1206-1222. doi:10.1111/all.13391.
40. Cabañas R, López-Serrano MC, Carreira J, et al. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000 Mar-Apr;10(2):71-7.
41. Sabbah A, Lauret MG, Chène J, Boutet S, Drouet M. Le The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia (2). *Allerg Immunol (Paris)*. 1994 May;26(5):173-4, 177-80. (in French).
42. Adédoyin J, Grönlund H, Oman H, Johansson SG, van Hage M. Cat IgA, representative of new carbohydrate cross-reactive allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):640-5. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.637.
43. IUIS Allergen Nomenclature Sub Committee. Allergen nomenclature. Available from: <http://www.allergen.org>.
44. Simpson A, Brough HA, Haider S, Belgrave D, Murray CS, Custovic A. Early-life inhalant allergen exposure, filaggrin genotype, and the development of sensitization from infancy to adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):993-1001. doi:10.1016/j.jaci.2019.08.041.
45. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:176484. doi:10.1155/2012/176484.
46. Collin SM, Granell R, Westgarth C, et al. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):200-10. doi:10.1111/cea.12380.
47. Park YB, Mo EK, Lee JY, et al. Association between pet ownership and the sensitization to pet allergens in adults with various allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013 Sep;5(5):295-300. doi:10.4168/aaair.2013.5.5.295.
48. Pyrhönen K, Näyhä S, Läärä E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 May;26(3):247-255. doi:10.1111/pai.12369.
49. Custovic A. To what extent is allergen exposure a risk factor for the development of allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):54-62. doi:10.1111/cea.12450.
50. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jun;99(6 Pt 1):763-9. doi:10.1016/s0091-6749(97)80009-7.
51. Ihuoma H, Belgrave DC, Murray CS, Foden P, Simpson A, Custovic A. Cat ownership, cat allergen exposure, and trajectories of sensitization and asthma throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):820-822.e7. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.030.
52. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symp-

toms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar;137(3):813-21.e7. doi:10.1016/j.jaci.2015.09.052.

53. Perfetti L, Hébert J, Lapalme Y, Ghezzi H, Gauvain D, Malo JL. Changes in IgE-mediated allergy to ubiquitous inhalants after removal from or diminution of exposure to the agent causing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998 Jan;28(1):66-73. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.00193.x.

54. Krzych-Fatta E, Furmańczyk K, Piekarska B, et al. Extent of protective or allergy-inducing effects in cats and dogs. *Ann Agric Environ Med.* 2018 Jun 20;25(2):268-273. doi:10.26444/aaem/80596.

55. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One.* 2018 Dec 19;13(12):e0208472. doi:10.1371/journal.pone.0208472.

56. Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Apr;31(3):265-272. doi:10.1111/pai.13186.

57. Kansen HM, Le TM, Uiterwaal C, et al. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. *J Asthma Allergy.* 2020 Jan 30;13:67-75. doi:10.2147/JAA.S231907.

58. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017 Dec;72(12):1825-1848. doi:10.1111/all.13208.

59. Hales BJ, Chai LY, Hazell L, et al. IgE and IgG binding patterns and T-cell recognition of Fel d 1 and non-Fel d 1 cat allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):656-65.e1-5. doi:10.1016/j.jaip.2013.08.008.

60. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi:10.1111/pai.13189.

61. Dhimi S, Agarwal A. Does evidence support the use of cat allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018 Aug;18(4):350-355. doi:10.1097/ACI.0000000000000457.

Отримано/Received 24.12.2020

Рецензовано/Revised 15.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 28.01.2021 ■

Information about author

Mariia Kryvopustova, MD, PhD student at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: kryvopustova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7200-4703>

M.V. Kryvopustova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Sensitization to cat allergens in children with bronchial asthma

Abstract. Asthma is a global medical and social problem of pediatrics, which is due to its significant impact on the quality of life of patients and economic losses. Most children have an atopic asthma phenotype, with early clinical manifestations, atopic background, family atopic history, sensitization to aeroallergens, eosinophilic inflammation, and bronchial hyperreactivity. In each case of asthma in a child, it is important to predict the clinical course of the disease and the effectiveness of its therapy. In the era of precision medicine, endotypes of asthma have been characterized, which make it possible to personalize more effective therapeutic approaches. Thus, determining the molecular profile of sensitization plays a key role in predicting clinical symptoms and severity of asthma, as well as developing recommendations for preventing allergens and optimizing therapy. It is the allergy to cats that is the main trigger of asthma all over the world and ranks second among all aeroallergens. To date, a large number of cat allergens have been studied. Among them, first of all, the fol-

lowing main clinically significant major and minor allergens are distinguished as Fel d 1 (uteroglobin), Fel d 2 (serum albumin) and Fel d 4 (lipocalin). The main sources of allergens in cats are saliva, dander and perianal glands. Dry saliva and dander from cat hair spreads as small airborne particles into the environment and can cause sensitization. All cats produce enough allergens to be considered clinically significant. The profile of sensitization to molecular allergens in cats is individual; however, its relationship with the development of asthma in children is still insufficiently studied. Although it would be most advisable to avoid contact with the animal, this is not possible often. In addition, the indirect effect of animal allergens occurs in areas where animals do not live. Allergen-specific immunotherapy is a potential solution to this problem, although further evidence for its effectiveness in children is needed.

Keywords: cat allergens; asthma; children; molecular diagnosis of allergy; review