

## Альтернария (*Alternaria alternata*)



**Код:** m6

**Латинское название:** *Alternaria alternata*/  
*Alternaria tenuis*

**Источник:** Spores and mycelium

**Семейство:** Pleosporaceae

**Распространённые названия:** Альтернария

**См. также:** rAlt a 1 (рекомбинантный (Rm229))

### Плесень

Плесневый грибок, который может привести к симптомам аллергии у сенсibilизированных людей.

## Распространённость аллергена

Количество видов плесневых грибов (из разных классов и семейств) оценивается как минимум в 1 миллион. Некоторые грибки с летучими спорами, такие как альтернарии, аспергиллы, пенициллы и кладоспориумы, встречаются во всем мире (1). Сообщается, что около 80 видов грибов связаны с респираторными проявлениями аллергии (2).

*A. alternata*, обычно обитающий на растениях, относится к несовершенным грибам и является одним из важнейших представителей аллергенных грибов. Коричневый сегментированный мицелий имеет выросты - конидиеносцы, на которых развиваются апикальные споры-конидии, одиночные либо образующие цепочки. Споры несовершенных грибов отличаются по форме, размеру, текстуре, цвету, количеству клеток и толщине клеточной стенки (1). Хотя другие виды *Alternaria*, вероятно, также имеют клиническое значение, в частности в результате перекрестной реактивности видов, большинство исследований было посвящено изучению *A. alternata*.

Альтернария является одним из основных причинно-значимых аллергенов у детей. В умеренном климате споры альтернарии обнаруживаются с мая по ноябрь, с пиками концентрации в конце лета и осенью (3). Дисперсия спор происходит в сухие периоды, характеризующиеся более высокой скоростью ветра и более низкой относительной влажностью, и достигает максимума в солнечное полуденное время (4).

Несмотря на относительно большой размер спор, они могут рассеиваться на сотни миль от источника. Количество альтернарии в сухие, ветреные дни составляет от 500 до 1000 спор на кубический метр в районах произрастания злаковых или сорных трав. Количество спор на открытом воздухе до 7500 на кубический метр было связано с количеством спор в помещении от 0 до 280 на кубический метр (5). Значительные концентрации аллергенов альтернарии, от 3 до 1000 ед/г пыли, были обнаружены в домашней пыли дома у детей с аллергией, подтверждая гипотезу о том, что воздействие грибковых аллергенов является важным компонентом патогенеза астмы (6-7). Альтернария также обнаруживалась в пробах домашней пыли при отсутствии спор в окружающей среде (8).

У сенсibilизированных детей проявляются симптомы даже при отсутствии спор альтернарии в воздухе. Концентрация спор, так же, как и пыльцы, обычно определяется устройством, зафиксированным на крыше

здания, на высоте 10-20 м. Недавнее исследование показало, что на уровне земли (50 см) в присутствии растительности концентрации спор альтернарии значительно выше, чем в образцах, взятых на уровне крыши фиксированным объемным коллектором, а значит, экспозиция альтернарии, особенно в случае детей, недооценивается (9).

*A. alternata* встречается на многих растениях и других субстратах, включая пищевые продукты и текстильные изделия. Излюбленными местами её обитания являются почва, кукурузный силос, гнилая древесина, компост, гнезда птиц и различные лесные растения. Черные пятна на томатах могут быть вызваны *A. alternata*. Альтернария часто встречается в конденсате на оконных рамах. Это один из наиболее распространенных видов плесени, обнаруживаемых в домашней пыли в Северной Америке и Европе. При этом альтернария является главным образом наружной влаголюбивой плесенью и в помещения попадает преимущественно из внешней среды.

Современные здания могут способствовать созданию благоприятной среды для роста альтернарии. Сообщалось, что альтернария, присутствующая в поддоне кондиционера, вызвала аллергический ринит и астму у сенсibilизированного индивидуума (10).

Споры альтернарии присутствуют в атмосфере Сиднея круглый год, с несколькими пиками концентрации в течение весны, лета и осени. Ряд метеорологических факторов, включая среднюю, минимальную и максимальную температуру, точку росы и атмосферное давление, значительно коррелируют с концентрацией спор альтернарии в атмосфере. Некоторые из этих метеорологических переменных (температура воздуха и точка росы) показывают значительные корреляции с изменением концентрации спор как в течение дня, так и с 1-, 2- и 3- дневным отставанием (11).

Аллергены альтернарии обнаруживаются в высокой концентрации при выполнении некоторых видах работ, в частности, при обмолоте зерна, обработке льна и очистке тимьяна. В исследовании было установлено, что на 8 из 12 ферм концентрация плесени превысила допустимый стандарт в 50 000 КОЕ / м<sup>3</sup>. Отмечается, что альтернария является самой распространенной плесенью на объектах обработки зерновых, льна и тимьяна (12).

Так как обычно данный аллерген повсеместно присутствует в воздухе, избежать экспозиции практически невозможно.

## Аллергены

Последовательно вырастить 2 культуры с идентичными антигенными профилями практически невозможно. (13). Таким образом, количество аллергенов в экстрактах *A. alternata* может варьироваться от 10 до 30, и многие аллергены присутствуют не во всех исследованных экстрактах (14). Наличие специфических аллергенов, в том числе мажорных, во многом зависит от внешних условий и может меняться в течение цикла роста грибка день ото дня (15-16). При этом мажорными аллергенами являются секретлируемые белки, тогда как другие аллергены являются внутриклеточными белками, и встречаются с иммунной системой в виде спор, которые слишком велики для достижения альвеол легких (15). Кроме того, прорастание спор значительно увеличивает выделение аллергена (хотя и не все споры выделяют аллергены). Например, содержание **Alt a 1**, мажорного аллергена, может быть незначительным в общем количестве высвобождаемых из спор аллергенов, за исключением случаев, когда споры прорастают (17). Окончательно не выяснено, как эти данные отражают содержание аллергенов альтернарии в воздухе, которым мы дышим. Тем не менее, развитие молекулярной биологии привело к лучшему пониманию природы этих аллергенов и их связи с аллергическими заболеваниями (18-19).

### Аллергенные молекулы:

- **Alt a 1**, 29.2-31 кДа, мажорный аллерген, термостабильный белок (1, 15, 20-37)
- **Alt a 2**, 25 кДа, мажорный аллерген, альдегид дегидрогеназа (1, 33-38)
- **Alt a 3**, белок теплового шока (1, 15, 33-34, 36)
- **Alt a 4** (1, 15, 33-35)
- **Alt a 5**, 47 кДа, энлаза (ранее **Alt a 11**) (1, 33, 34, 39-44)
- **Alt a 6**, 11 кДа, кислотный рибосомный белок P2 (1, 14, 33-34, 36, 45)
- **Alt a 7**, 22 кДа, белок YCP4 (1, 33-34, 36)
- **Alt a 8** (33, 35)
- **Alt a 9** (33, 35)
- **Alt a 10**, 53 кДа, альдегид дегидрогеназа (1, 33-34, 36, 46)
- **Alt a 11**, в настоящий момент классифицирован как **Alt a 5**
- **Alt a 12**, кислотный рибосомный белок P1 (1, 34)
- **Alt a 70kD**, 70 кДа (47-48)
- **Alt a NTF2**, ядерный транспортный фактор 2 (49)
- **rAlt a 1** (50)
- **rAlt a 2** (38-50)
- **rAlt a 5** (50)
- **rAlt a 7** (50)

**Alt a 1** является основным аллергеном альтернории, вызывающим сенсibilизацию у астматиков. Из 43 пациентов с астмой/ринитом, имевших уровень антител к альтернории >0,7 kUA/l, у 93% астматиков найдены специфические IgE к **Alt a 1**, тогда как только у 47% пациентов с atopическим дерматитом было найдено специфические IgE к **Alt a 1**, и их уровни были ниже, чем у пациентов с астмой. В этом же исследовании было установлено, что другие аллергены альтернории могут иметь важное значение при atopическом дерматите (51). В других исследованиях также были описаны высокие показатели сенсibilизации к **Alt a 1** у лиц с аллергией на альтернорию, от 85,7% для рекомбинантной молекулы **rAlt a 1** (50) до 90% для нативной **Alt a 1** (23). Однако исследования показывают, что этот аллерген может иметь несколько конформационных или структурных изоформ, которые могут быть причиной того, что встречаются аллергены с различной молекулярной массой (25, 30).

**Alt a 2**, по-видимому, является мажорным аллергеном. Это показано в исследовании, в котором **rAlt a 2** связывается с IgE-антителами в сыворотке 16 из 26 (61%) индивидуумов с аллергией на *A. alternata* (38).

**Alt a 3** связывался с IgE приблизительно у 5% лиц с сенсibilизацией к альтернории (14).

**Alt a 5**, энлаза, связывался с IgE в сыворотках от 20% до 50% лиц, сенсibilизированных к альтернории (15, 44). Тем не менее, при проведении кожных проб с рекомбинантной энлазой у 7 пациентов с аллергией на альтернорию положительный результат был только у 2 пациентов, что указывает на то, что **rAlt a 5** может не иметь такой же реактивности, как нативный аллерген (50).

**Alt a 6** связывался с IgE в сыворотках 7% лиц с сенсibilизацией к альтернории (33).

**Alt a 7** связывался с IgE у 7% лиц с сенсibilизацией к альтернории (33). Тем не менее, кожные пробы с рекомбинантным **rAlt a 7** у 7 человек с аллергией на альтернорию не выявили положительного результата (50).

**Alt a 10** связывался с IgE в сыворотках 2% пациентов с сенсibilизацией к альтернории (46).

**Alt a 70kD** составляет 13% сухой массы экстрактов альтернарии и вызывает положительные результаты кожных проб у 87% (14/16) пациентов, сенсibilизированных к альтернарии (47). Считается, что этот белок отличается от **Alt a 1**, поскольку в процессе их измерения в образцах воздуха отмечались существенные колебания, предполагающие, что эти гликопротеины выделяются в разных условиях (18).

В исследовании, посвященном оценке сывороток большой когорты монозиготных и дизиготных близнецов, ученые пришли к выводу, что существует выраженная генетическая предрасположенность к IgE-реактивности на смесь аллергенов альтернарии, и более слабая - к IgE-реактивности на её отдельные алергокомпоненты (52).

Кроме того, было продемонстрировано, что воздействие аллергенов альтернарии может быть существенным, но все же сильно варьируется между индивидуумами, а количество вдыхаемых частиц плесени связано как с местонахождением индивидуума, так и с выполняемой деятельностью. Было обнаружено, что вариативность не зависит от возрастной группы (53).

## Потенциальная перекрёстная реактивность

Предполагается наличие широкой перекрёстной реактивности между отдельными видами рода (1). Гомолог **Alt a 2** был обнаружен у 6 других штаммов альтернарии (38, 54).

Энолаза является распространенным аллергеном, присутствующим во многих видах плесени, и, как было показано, обладает выраженной перекрёстной реактивностью с другими грибковыми энолазами (39). В частности, энолазы *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum* являются мажорными аллергенами, и сыворотки около 50% пациентов реагируют как на кладоспориум, так и на альтернарию (44). Сообщалось также о наличии перекрёстной IgE-реактивности между энолазами *A. fumigatus*, *P. citrinum* и *A. alternata* (40). Показано, что существует широкая перекрёстная реактивность между энолазами *C. herbarum*, *A. alternata*, *S. cerevisiae*, *C. albicans* и *A. fumigatus* (15).

Энолаза *R. mucilaginosa* имеет высокую идентичность аминокислотной последовательности с аллергенами из *Candida albicans* (85%), *Saccharomyces cerevisiae* (76%), *Penicillium citrinum* (76%), *Aspergillus fumigatus* (76%), *Cladosporium herbarum* (76,5%) и *Alternaria alternata* (74%). Хотя энолазы различных видов плесневых грибов имеют высокую степень сходства, большинство пациентов с аллергией, участвовавших в этом исследовании, демонстрировали различную IgE-реактивность к 5 различным грибковым энолазам (41). Аллерген латекса Hev b 9 является энолазой и, как было показано, имеет перекрёстную реактивность с энолазами из *Cladosporium herbarum* и *Alternaria alternata* (42, 55).

Аминокислотная последовательность ядерного транспортного фактора 2 (NTF2), аллергена из *A. alternata*, высокоомологична последовательностям аллергенов из *Cladosporium herbarum* и *Aspergillus fumigatus* (49).

Другие исследования сообщают о перекрёстной реактивности с альтернарией, не указывая сопоставимых аллергенов.

Сообщалось, что аллерген Epi p 1 из *Epicoccum purpurascens* проявляет дозозависимое ингибирование связывания IgE с экстрактами *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Curvularia lunata*, *Cladosporium herbarum* и *Fusarium solani*, подтверждающее перекрёстную реактивность этого аллергена. Другие лабораторные методы подтвердили, что Epi p 1 имеет общие эпитопы с данными видами плесени (56).

Белок с молекулярной массой 45 кДа, выделенный из *Fusarium solani*, продемонстрировал перекрёстную реактивность с *Epicoccum nigrum*, *Curvularia lunata*, *Cladosporium herbarum* и *Alternaria alternata*, но не показал гомологии с энолазой или другими известными грибковыми белками (57). Также отмечена

перекрестная реактивность между *Epicoccum nigrum* и *A. alternata*, и в меньшей степени - *C. lunata*, *C. herbarum* и *P. citrinum* (58).

Был опубликован случай пациента с проявлениями орального аллергического синдрома при употреблении сырых (но не приготовленных) грибов, который показал положительные результаты кожных проб с 4 типами плесени. Методом иммуноблоттинга были выявлены IgE-антитела к белкам с одинаковой молекулярной массой в сырых грибах и в 3 из 4 видах плесени: *A. alternata*, *Fusarium vasinfectum* и *Hordodendrum cladosporioides*. Эти белки отсутствовали в термообработанных грибах. Авторы пришли к выводу, что они выявили перекрестную реактивность между грибами и различными видами плесени у пациента с оральным аллергическим синдромом на сырые грибы и аллергическим ринитом в результате гиперчувствительности к плесени (59).

## Клинический опыт

### IgE-опосредованные реакции

Сенсибилизация к альтернатории, сильному аллергену, все чаще признается фактором риска развития, тяжелого течения и частых обострений астмы (18, 31, 60-63, 51).

Исследования показали, что чувствительность к альтернатории может быть фактором риска жизнеугрожающих обострений астмы (62, 64-65). В исследовании с участием 11 детей и молодых людей в возрасте от 11 до 25 лет с астмой, перенёвших внезапную остановку дыхания, воздействие этого аэроаллергена было признано значительным фактором риска (4). Было описано развитие острого жизнеугрожающего приступа астмы у 9-летнего мальчика с IgE-опосредованной гиперчувствительностью к альтернатории во время сезонного пика её концентрации (18). Было также продемонстрировано влияние концентрации спор альтернатории в окружающей среде на частоту обращений детей с обострением бронхиальной астмы в отделения неотложной помощи для (66-67).

Кроме того, сообщалось, что астма у детей с сенсибилизацией к альтернатории сохраняется дольше 11 лет, в отличие от несенсибилизированных индивидуумов (68).

У пациентов с аллергией на альтернаторию также может быть повышен риск аллергического ринита (69). Наиболее тяжелые случаи ринита могут быть связаны с сенсибилизацией к альтернатории (70).

В Новом Южном Уэльсе, Австралия, проводилось исследование с целью определить, вызывает ли естественная экспозиция альтернатории симптомы риноконъюнктивита. Среди 132 детей с сенсибилизацией к альтернатории в возрасте от 7 до 12 лет доля детей, сообщавших о симптомах ринита и использовавших антиаллергические препараты, была значительно больше в летнее время, когда концентрации альтернатории в воздухе были выше, чем зимой. Была обнаружена сильная корреляция между концентрациями в воздухе пыльцы злаковых трав и спор альтернатории. Однако, когда все дети, сенсибилизированные к злакам, были исключены из анализа, значимая связь между симптомами и сезонностью осталась (71). Аналогичным образом, в США, где хронический риносинусит, как сообщается, является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, было показано, что пациенты с этим заболеванием демонстрируют усиление как гуморального, так и клеточного иммунного ответа Т (Н) 1 и Т (Н) 2 типа на распространённые виды грибов с летучими спорами, в частности альтернатории. Исследователи пришли к выводу, что аномальные иммунные и воспалительные реакции на распространённые плесневые грибки могут объяснить хроническую природу воспаления дыхательных путей при хроническом риносинусите (72).

Грибковые компоненты при контакте с кожей могут вызвать экзему или провоцировать появление воспалительных высыпаний в подгруппе пациентов с atopической экземой (73). Нередко гиперчувствительный пневмонит также вызывается плесневыми грибами (74).

Хотя из ряда эпидемиологических исследований ясно, что сенсibilизация к аллергенам внутренней плесени и спорам альтернарии являются факторами риска развития астмы у детей и взрослых (75), проведение более подробного исследования проблематично. Во многих исследованиях применялось определение специфических IgE в сыворотках и кожные пробы, но существующие сложности с производством и стандартизацией грибковых экстрактов (76) неизбежно приводят к неточностям в результатах (18).

Нестандартизированные экстракты плесени могут также приводить к неэффективности аллерген-специфической иммунотерапии (77). Кроме того, было высказано предположение, что определение IgE-реактивности с помощью кожных или внутрикожных проб может быть недостаточно точной методикой для оценки сенсibilизации к альтернарии, поскольку аллергические реакции на плесень могут включать более сложные иммунные механизмы, чем IgE-опосредованная реакция немедленной гиперчувствительности первого типа (78).

Действительно, когда стандартные диагностические тесты были бесполезны при определении причинно-значимых аллергенов, вызывающих астму, аэробиологический забор проб с использованием переносного устройства позволил идентифицировать ответственный аллерген, альтернарию в одном случае и пыльцу тую в другом. Это говорит о том, что в некоторых сложных для диагностики случаях следует рассмотреть аэробиологический забор с помощью переносного устройства (79).

Тем не менее, широко распространенная сенсibilизация к альтернарии указывает на значимость этого аллергена, в частности для астматиков, и особенно - для юных пациентов (18). Поэтому, хотя в эпидемиологических исследованиях распространенность сенсibilизации к коммерческим грибковым экстрактам составляет около 3%, в отдельных группах пациентов, особенно с астмой, этот показатель может достигать 30% (2).

## Северная Америка

*A. alternata* является одним из наиболее значимых и хорошо изученных видов аллергенных плесневых грибов в Соединенных Штатах. В США до 80% пациентов с подтвержденной астмой продемонстрировали положительные реакции на 1 или более вид плесени (46, 80), до 70% пациентов с грибковой аллергией имеют сенсibilизацию к альтернарии (18). Самые высокие концентрации спор встречаются в зерноводческих районах, таких как Средний Запад (4). Тем не менее, при исследовании 12 086 детей с астмой, проживающих в центральных городских районах США, 38,3% имели положительные результаты кожных проб с экстрактом альтернарии (81).

В исследовании 1987 года с участием более 17 000 граждан США у 3,6% были отмечены положительные результаты кожных проб с альтернарией (82). В более позднем исследовании с участием 4295 пациентов в возрасте от 6 до 24 лет сообщалось, что астма ассоциирована с сенсibilизацией к домашней пыли и альтернарии, а аллергический ринит – с сенсibilизацией к амброзии, райграсу, домашней пыли и альтернарии (83). В перекрёстном исследовании репрезентативной выборки из 4164 детей в Соединенных Штатах в возрасте от 6 до 16 лет (Третье Национальное Исследование Здоровья и Питания, проводилось с 1988 по 1994 год) был сделан вывод о том, что у детей-афроамериканцев значительно выше вероятность сенсibilизации к *A. alternata* (84). В исследовании, проведенном в Пенсильвании, сенсibilизация к антигенам таракана и альтернарии значительно чаще встречалась у городского населения, чем у жителей сельской местности (85).

Связь между гиперчувствительностью к плесневым грибкам и астмой оценивалась у большой группы амбулаторных пациентов за период с 1993 по 2001 год в одном медицинском центре в Нью-Йорке. Было показано, что наличие гиперчувствительности к *A. alternata* или *C. herbarum* имеет значительную независимую связь с астмой после исключения влияния гиперчувствительности к клещам домашней пыли и



кошке, а также других клинических факторов. Авторы пришли к выводу, что, возможно, гиперчувствительность к плесени играет определяющую и независимую роль в инициировании или поддержании аллергической реакции у пациентов с астмой в районе Нью-Йорка (86).

## Европа и Великобритания

Сенсибилизация к альтернарии также изучалась в европейских исследованиях. В эпидемиологическом исследовании в 30 центрах по всей Европе частота сенсибилизации к плесени (*Alternaria alternata* и/или *Cladosporium herbarum*) значительно росла с увеличением тяжести астмы во всех изученных регионах, несмотря на различия в частоте встречаемости сенсибилизации. Исследователи пришли к выводу, что сенсибилизация к плесени является мощным фактором риска тяжелого течения астмы у взрослых (87). (87).

В 1996 году проведено исследование на острове Уайт, Соединенное Королевство. 981 ребенок в возрасте 4 лет были обследованы на атопию с помощью кожных проб с рядом аллергенов. Было показано, что 61 ребёнок (6%) сенсибилизирован к *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum* (88). В докладе 2001 года о той же группе детей говорится, что аллергическими заболеваниями (астма, ринит и экзема) страдали 276 (28,1%) из 981 детей. Атопию обнаружили у 19,6% детей. Бронхиальной астмой страдали 50% детей, сенсибилизированных к клещам домашней пыли, 44% детей с сенсибилизацией к кошке, 42% детей с сенсибилизацией к пыльце злаковых трав и 32% детей с сенсибилизацией к *A. alternata*. 57,4% детей, сенсибилизированных к *A. alternata*, страдали астмой, экземой и/или ринитом. Соответствующие показатели у детей, сенсибилизированных к пыльце злаков, кошке и клещам домашней пыли составили 64,9%, 66,7% и 68,4% (89).

В Италии исследование оценивало частоту встречаемости респираторной аллергии в разных возрастных группах детей с бронхиальной астмой в районе Кьети-Пескара. 507 детям в возрасте от 1 до 17 лет, были проведены кожные пробы с 12 распространёнными аэроаллергенами. Было обнаружено, что 13% детей были сенсибилизированы к альтернарии (90). В исследовании, в котором оценивалась группа пациентов, моносенсибилизированных к альтернарии, 20 из 37 были астматиками, и 22 испытывали круглогодичные симптомы. Специфический IgE был обнаружен в сыворотке 11 из 34 пациентов с моносенсибилизацией. Исследование показало, что сенсибилизация к альтернарии характеризуется круглогодичным течением с тяжелыми респираторными симптомами (астмой), встречающимися в основном у детей (91).

В исследовании, проведённом на севере Милана, была оценена сенсибилизация к аэроаллергенам у 726 пациентов. Сообщалось, что распространенность новых сенсибилизаций составила 11% у пациентов с аллергией на альтернарию (92). В когорте из 4962 пациентов с аллергическими заболеваниями органов дыхания в возрасте от 3 до 80 лет, обследованных с помощью кожных проб с экстрактами плесневых грибов (альтернаний, аспергилл, кандид, кладоспориумов, пенициллов, сакромицетов и трихофитонов), 19% пациентов реагировали, по меньшей мере, на 1 грибковый экстракт. Наибольшее количество положительных тестов отмечено на альтернарию и кандиду, и вместе с трихофитоном они были основными сенсибилизаторами в подгруппе пациентов с моносенсибилизацией (93).

В польском исследовании, посвященном оценке аллергии на плесень у 460 взрослых людей с круглогодичным ринитом и астмой, наиболее часто встречалась аллергия на альтернарию (47,1%) и кладоспориум (30,8%) (94).

В Салониках, Греция, положительная реакция кожи на грибковые споры наблюдалась у 421 (32%) из 1311 атопиков, страдающих астмой. Положительный результат кожных проб с альтернарией отмечен у 177 пациентов (13,5%), с кладоспориумом у 98 (7,4%), с аспергиллой - у 65 (5%), с фузариумом - у 45 (3,4%) и с ризопусом - у 36 (2,7%). Гиперчувствительность к плесени чаще встречалась у молодых мужчин (95).

В Финляндии были проведены кожные пробы с *C. herbarum* у 6 376 финских пациентов, а также с *A. alternata* у 1504 из них. Было обнаружено, что распространенность положительных результатов проб с *A. alternata* и *C. herbarum* была низкой (2,8% и 2,7% соответственно). Большинство пациентов были также sensibilizированы к ряду других грибковых аллергенов. У четырех пациентов была положительная реакция провокационной конъюнктивальной пробы с *A. alternata* и у шести – с *C. herbarum* (96).

## Австралия

По результатам австралийского исследования, изучавшего sensibilizацию к альтернатории в разных климатических регионах, в менее влажной среде sensibilizация к альтернатории была связана с астмой сильнее, чем sensibilizация к клещам домашней пыли. В исследуемой группе 15,2% из 770 субъектов были sensibilizированы к альтернатории (97). В проспективном когортном исследовании, посвященном изучению влияния альтернатории на тяжесть течения астмы, участвовали 399 школьников с положительными результатами кожных проб с 1 или более аэроаллергеном. Степень реактивности дыхательных путей, интенсивность хрипов и потребность в использовании бронходилататоров значительно увеличивались с увеличением концентрации спор, при этом увеличение чувствительности дыхательных путей было выражено сильнее у детей, sensibilizированных к альтернатории. Результаты показали, что аллергены альтернатории способствуют тяжелому течению астмы в регионах с высоким уровнем экспозиции этого грибка (62).

## Азия

Sensibilizация к альтернатории также оценивалась в условиях пустыни. У 810 пациентов из Кувейта, с экзогенной астмой или аллергическим ринитом, оценивали содержание в сыворотках специфических IgE к 6 видам плесневых грибов. В целом, 20,9% имели специфические IgE по меньшей мере к 1 виду. У детей-астматиков была самая высокая частота sensibilizации (66,0% в возрастной группе от 7 до 12 лет). Среди астматиков чаще всего встречалась sensibilizация к кандидам и аспергиллам (23,1 и 21,3% соответственно), затем к гелиминтоспориумам (18,8%), кладоспориумам (15,9%), альтернаториям (14,6%) и пенициллам (13,9%). Исследователи пришли к выводу, что даже в условиях пустыни sensibilizация к плесени довольно распространена среди пациентов с аллергическими респираторными заболеваниями (98). Аналогичным образом в Саудовской Аравии 13% пациентов были sensibilizированы к грибковым экстрактам (99). В исследовании сообщалось, что альтернатория является основным аллергеном, связанным с развитием астмы у детей, выросших в полусухой среде, и что положительные результаты кожных проб в возрасте 6 лет более тесно связаны с астмой, чем в возрасте 11 лет (61).

Сообщается, что альтернатория также является значимым аэроаллергеном на Востоке, включая Тайвань (100). В японском исследовании были проведены кожные пробы и определение специфического IgE в сыворотке у 94 пациентов с астмой (средний возраст 12 лет). Реакции с *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* и домашней пылью были положительными у 8 (8,5%), 8 (8,5%), 15 (16,0%) и 69 (73,4%) пациентов соответственно. Специфический IgE к *A. restrictus* был обнаружен у 27 (28,7%) пациентов, к *A. fumigatus* – у 22 (23,4%) пациентов, к *A. alternata* – у 35 (37,2%) пациентов и к домашней пыли – у 75 (79,8%) пациентов (101).

## Профессиональная аллергия

Sensibilizация к альтернатории может возникать в связи с воздействием профессиональных вредностей, например, в садах, пекарнях, лесах и фермах. Профессиональная астма может быть вызвана грибковыми спорами альтернатории, макроспориума и стемфилиума во время сбора урожая клубники и спаржи. Альтернатория ассоциирована с астмой пекарей и «целлюлозным лёгким» (гиперчувствительным пневмонитом). В исследовании, посвященном 3 видам сельскохозяйственных работ, включая кормление животных на свиноводческом фермерском хозяйстве, уход за животными на молочной ферме, разгрузку и



обработку сои на зерновой ферме, разгрузка и обработка зерна привели к самым высоким концентрациям грибковых спор в воздухе, по сравнению с другими 2 видами деятельности. Преобладающими грибами были кладоспориумы, аспергиллы, пенициллы, аскоспоры, эпикоки, альтернрии и базидиоспоры (102).

Показано, что кладоспориум и альтернрия являются ведущими видами грибов, встречающихся при процедурах обработки меха, и могут вызывать кашель, мокроту, судороги, одышку и лихорадку. Уровни антител к кладоспориуму и альтернрии (44,2% и 42,8% соответственно) у работников этой сферы были значительно выше, чем в контрольной группе (103).

Загрязнение воздуха внутри теплиц в основном связано с плесенью из-за высокой температуры и влажности в помещении. Кладоспориумы, пенициллы, аспергиллы и альтернрии, а также широкий спектр цветочной пыльцы могут sensibilizировать работников теплиц и вызывать профессиональную астму (104).

## Другие реакции

Также могут встречаться лёгочные грибковые инфекции (105) и локализованные кожные инфекции, в частности у пациентов, получающих долгосрочную терапию глюкокортикоидами, и особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями. (106).

Составлено доктором Харрисом Стейнманом.

## Обзор литературы

1. Vijay HM, Kurup VP. Fungal allergens. *Clin Allergy Immunol* 2004;18:223-49.
2. Helbling A, Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3(5):447-53.
3. Weber RW. *Alternaria alternata*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(5):A-4
4. O'Hollaren, M. T., J. W. Yunginger, K. P. Offord, M. J. Somers, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359-363
5. Vijah HM, Thaker AJ, Banerjee B, Kurup VP. Mold allergens. In Lockey RF, Bukantz SC, editors. *Allergens and allergen immunotherapy*. New York: Marcel Dekker; 1999:113-54
6. Barnes C, Tuck J, Simon S, Pacheco F, Hu F, Portnoy J. Allergenic materials in the house dust of allergy clinic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(5):517-23
7. Takatori K. Fungal allergy - fungal ecology in dwelling environments. [Japanese] *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2001;42(3):113-7
8. Becker AB, Muradia G, Vijay HM. Immunoreactive *Alternaria* allergens in house dust in the absence of environmental mold. (abstr 151) *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(suppl 1):220
9. Bergamini BM, Grillenzoni S, Andreoni AD, Natali P, Ranzi A, Bertolani MF. *Alternaria* spores at different heights from the ground. *Allergy* 2004;59(7):746-52.
10. Fung F, Tappen D, Wood G. *Alternaria*-associated asthma. *Appl Occup Environ Hyg*. 2000;15(12):924-7.
11. Stennett PJ, Beggs PJ. *Alternaria* spores in the atmosphere of Sydney, Australia, and relationships with meteorological factors. *Int J Biometeorol* 2004;49(2):98-105
12. Krysinska-Traczyk E. Microflora of the farming work environment as an occupational risk factor. [Polish] *Med Pr* 2000;51(4):351-5
13. Aukrust L. Crossed radioimmuno-electrophoretic studies of distinct allergens in two extracts of *Cladosporium herbarum*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979;58(4):375-90
14. De Vouge MW, Thaker AJ, Zhang L, Muradia G, Rode H, Vijay HM. Molecular cloning of IgE-binding fragments of *Alternaria alternata* allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116(4):261-8
15. Breitenbach M, Simon-Nobbe B. The allergens of *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternata*. *Chem Immunol* 2002;81:48-72

16. Portnoy J, Pacheco C, Barnes B, Upadrasita R, Crenshaw R, Esch R. Selection of representative *Alternaria* strain groups on the basis of morphology, enzyme profile, and allergen content. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:773-782
17. Mitakakis TZ, Barnes C, Tovey ER. Spore germination increases allergen release from *Alternaria*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):388-90
18. Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):227-34
19. Kurup VP. Fungal allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3(5):416-23
20. Hong SG, Cramer RA, Lawrence CB, Pryor BM. Alt a 1 allergen homologs from *Alternaria* and related taxa: analysis of phylogenetic content and secondary structure. *Fungal Genet Biol* 2005;42(2):119-29
21. Cramer RA, Lawrence CB. Cloning of a gene encoding an Alt a 1 isoallergen differentially expressed by the necrotrophic fungus *Alternaria brassicicola* during *Arabidopsis* infection. *Appl Environ Microbiol* 2003;69(4):2361-4
22. Asturias JA, Arilla MC, Ibarrola I, Eraso E, Gonzalez-Rioja R, Martinez A. A sensitive two-site enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of the major *Alternaria alternata* allergen Alt a 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(5):464-5.
23. De Vouge MW, Thaker AJ, Curran IH, Zhang L, Muradia G, Rode H, Vijay HM. Isolation and expression of a cDNA clone encoding an *Alternaria alternata* Alt a 1 subunit. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111(4):385-95
24. Zhang L, Curran IH, Muradia G, De Vouge MW, Rode H, Vijay HM. N-terminus of a major allergen, Alt a I, of *Alternaria alternata* defined to be an epitope. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108(3):254-9
25. Curran IH, Young NM, Burton M, Vijay HM. Purification and characterization of Alt a-29 from *Alternaria alternata*. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102(3):267-75
26. Paris S, Debeaupuis JP, Prevost MC, Casotto M, Latge JP. The 31 kd major allergen, Alt a I1563, of *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88(6):902-8
27. Deards MJ, Montague AE. Purification and characterisation of a major allergen of *Alternaria alternata*. *Mol Immunol* 1991;28(4-5):409-15
28. Ibarrola I, Suarez-Cervera M, Arilla MC, Martinez A, Monteseirin J, Conde J, Asturias JA. Production profile of the major allergen Alt a 1 in *Alternaria alternata* cultures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 Dec;93(6):589-93.
29. Portnoy J, Brothers D, Pacheco F, Landuyt J, Barnes C. Monoclonal antibody-based assay for Alt a1, a major *Alternaria* allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(1):59-64
30. Kleine-Tebbe J, Worm M, Jeep S, Matthiesen F, Lowenstein H, Kunkel G. Predominance of the major allergen (Alt a I) in *Alternaria* sensitized patients. *Clin Exp Allergy* 1993;23(3):211-8
31. Vailes L, Sridhara S, Cromwell O, Weber B, Breitenbach M, Chapman M. Quantitation of the major fungal allergens, Alt a 1 and Asp f 1, in commercial allergenic products. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):641-6
32. Aden E, Weber B, Bossert J, Teppke M, Frank E, Wahl R, Fiebig H, Cromwell O. Standardization of *Alternaria alternata*: extraction and quantification of alt a 1 by using an mAb-based 2-site binding assay. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):128-35
33. Achatz G, Oberkofler H, Lechenauer E, Simon B, Unger A, Kandler D, Ebner C, Prillinger H, Kraft D, Breitenbach M. Molecular cloning of major and minor allergens of *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Mol Immunol* 1995 Feb;32(3):213-27
34. Kurup VP, Shen HD, Vijay H. Immunobiology of fungal allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129(3):181-8
35. Stewart GA, McWilliam AS. Endogenous function and biological significance of aeroallergens: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(1):95-103
36. Bush RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Mar;107(3 Suppl):S430-40
37. Achatz G, Oberkofler H, Lechenauer E, Simon B, Unger A, Kandler D, Ebner C, Prillinger H, Kraft D, Breitenbach M. Molecular characterization of *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum* allergens. *Adv Exp Med Biol* 1996;409:157-61
38. Bush RK, Sanchez H, Geisler D. Molecular cloning of a major *Alternaria alternata* allergen, rAlt a 2. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:665-671

39. Simon-Nobbe B, Probst G, Kajava AV, Oberkofler H, Susani M, Cramer R, et al. IgE-binding epitopes of enolases, a class of highly conserved fungal allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5):887-895
40. Lai HY, Tam MF, Tang RB, Chou H, Chang CY, Tsai JJ, Shen HD. cDNA Cloning and Immunological Characterization of a Newly Identified Enolase Allergen from *Penicillium citrinum* and *Aspergillus fumigatus*. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127(3):181-90
41. Chang CY, Chou H, Tam MF, Tang RB, Lai HY, Shen HD. Characterization of enolase allergen from *Rhodotorula mucilaginosa*. *J Biomed Sci* 2002;9(6 Pt 2):645-55
42. Wagner S, Breiteneder H, Simon-Nobbe B, Susani M, Krebitz M, Niggemann B, et al. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem* 2000;267(24):7006-7014
43. Breitenbach M, Achatz G, Oberkofler H, Simon B, Unger A, Lechenauer E, Kandler D, Ebner C, Kraft D. Molecular characterization of allergen of *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternans*. *Int Arch Allergy Immunol* 1995 May-Jun;107(1-3):458-9
44. Breitenbach M, Simon B, Probst G, Oberkofler H, Ferreira F, Briza P, Achatz G, Unger A, Ebner C, Kraft D, Hirschwehr R. Enolases are highly conserved fungal allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113(1-3):114-7.
45. Raychaudhuri S, Rajasekharan R. Nonorganellar acyl carrier protein from oleaginous yeast is a homologue of ribosomal protein P2. *J Biol Chem* 2003;278(39):37648-57
46. Sanchez H, Bush RK. A review of *Alternaria alternata* sensitivity. *Rev Iberoam Micol* 2001;18(2):56-9.
47. Portnoy J, L Olson, F. Pacheco, and C. Barnes. Affinity purification of a major *Alternaria* allergen using a monoclonal antibody. *Ann Allergy* 1990;65:109-114
48. Portnoy J, Pacheco F, Upadrashta B, Barnes C. A double monoclonal antibody assay for the *Alternaria* allergen GP70. *Ann Allergy* 1993;71(4):401-7
49. Weichel M, Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Breitenbach M, Blaser K, Cramer R. Nuclear transport factor 2 represents a novel cross-reactive fungal allergen. *Allergy* 2003;58(3):198-206
50. Unger A, Stoger P, Simon-Nobbe B, Susani M, Cramer R, Ebner C, Hintner H, Breitenbach M. Clinical testing of recombinant allergens of the mold *Alternaria alternata*. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118(2-4):220-1
51. Vailes LD, Perzanowski MS, Wheatley LM, Platts-Mills TA, Chapman MD. IgE and IgG antibody responses to recombinant Alt a 1 as a marker of sensitization to *Alternaria* in asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31(12):1891-5
52. Karihaloo C, Tovey ER, Mitakakis TZ, Duffy DL, Britton WJ. Evidence for the genetic control of immunoglobulin E reactivity to the allergens of *Alternaria alternata*. *Clin Exp Allergy* 2002;32(9):1316-22
53. Mitakakis TZ, Tovey ER, Xuan W, Marks GB. Personal exposure to allergenic pollen and mould spores in inland New South Wales, Australia. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(12):1733-9.
54. Guss J, Hu F, Barnes C, Pacheco F, Portnoy J. Sequence of Alt a 2 allergen in different *Alternaria* strains. [abstract] *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(suppl):S84
55. Breiteneder H, Scheiner O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116(2):83-92.
56. Bisht V, Arora N, Singh BP, Gaur SN, Sridhara S. Purification and Characterization of a Major Cross-Reactive Allergen from *Epicoccum purpurascens*. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(3):217-24
57. Verma J, Singh BP, Sridhara S, Gaur SN, Arora N. Purification and characterization of a cross-reactive 45-kD major allergen of *Fusarium solani*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130(3):193-9
58. Bisht V, Singh BP, Arora N, Gaur SN, Sridhara S. Antigenic and allergenic cross-reactivity of *Epicoccum nigrum* with other fungi. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(3):285-91
59. Dauby PA, Whisman BA, Hagan L. Cross-reactivity between raw mushroom and molds in a patient with oral allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(3):319-21
60. Licorish K, Novey HS, Kozak P, Fairshter RD, Wilson AF. Role of *Alternaria* and *Penicillium* spores in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(6):819-25
61. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1356-61
62. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB, Car NG, Belousova EG, Leuppi JD, Xuan W, Downie SR, Tobias A, Peat JK. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):455-9.

63. Criado Molina A, Guerra Pasadas F, Daza Munoz JC, Moreno Aguilar C, Almeda Llamas E, Munoz Gomariz E, Font Ugalde P, Alonso Diaz C, German Cardenas M, Sanchez Guijo P. Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters. [Spanish] *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30(6):319-30
64. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55(5):501-4.
65. Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Apr;103(4):709-11
66. Dales RE, Cakmak S, Burnett RT, Judek S, Coates F, Brook JR. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2087-90.
67. Nelson RP Jr, DiNicolo R, Fernandez-Caldas E, Seleznick MJ, Lockey RF, Good RA. Allergen-specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and in nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):258-63
68. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):564-70.
69. Corsico R, Cinti B, Feliziani V, Gallesio MT, Liccardi G, Loreti A, Lugo G, Marcucci F, Marcer G, Meriggi A, Minelli M, Gherson G, Nardi G, et al. Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(1):71-6.
70. Dowaisan A, Al-Ali S, Khan M, Hijazi Z, Thomson MS, Ezeamuzie CI. Sensitization to aeroallergens among patients with allergic rhinitis in a desert environment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(4):433-8
71. Andersson M, Downs S, Mitakakis T, Leuppi J, Marks G. Natural exposure to *Alternaria* spores induces allergic rhinitis symptoms in sensitized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14(2):100-5
72. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, Swanson MC, Gleich GJ, Kita H. Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1369-75.
73. Helbling A. Animals and fungi as allergy inducers. [German] *Ther Umsch* 2001;58(5):297-303.
74. Greenberger PA. Mold-induced hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc* 2004;25(4):219-23
75. Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *Dis Mon*. 2001;47(1):5-15.
76. Esch RE. Manufacturing and standardizing fungal allergen products. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):210-5
77. Horst, M., A. Hejjaoui, V. Horst, F. B. Michel, and J. Bousquet. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-472
78. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing in predicting response to nasal provocation with *alternaria*. *Laryngoscope* 2004;114(8):1389-93.
79. Fiorina A, Scordamaglia A, Fumagalli F, Canonica GW, Passalacqua G. Aerobiological diagnosis of respiratory allergy by a personal sampler: two case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(4):284-5
80. Lopez M, Salvaggio JE. Mold-sensitive asthma. *Clin Rev Allergy* 1985;3(2):183-96
81. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:563-70.
82. Gergen, P. J., P. C. Turkeltaub, and M. G. Kovar. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:669-679
83. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(4 Pt 1):579-88
84. Stevenson LA, Gergen PJ, Hoover DR, Rosenstreich D, Mannino DM, Matte TD. Sociodemographic correlates of indoor allergen sensitivity among United States children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):747-52.
85. Taksey J, Craig TJ. Allergy test results of a rural and small-city population compared with those of an urban population. *J Am Osteopath Assoc*. 2001;101(5 Suppl):S4-7

86. Lin RY, Williams KD. Hypersensitivity to molds in New York City in adults who have asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2003;24(1):13-8
87. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F; European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325(7361):411-4.
88. Tariq SM, Matthews SM, Stevens M, Hakim EA Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 1996;26(7):794-8
89. 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;108(2):E33
90. Verini M, Rossi N, Verrotti A, Pelaccia G, Nicodemo A, Chiarelli F. Sensitization to environmental antigens in asthmatic children from a central Italian area. *Sci Total Environ.* 2001;270(1-3):63-9
91. Negrini AC, Berra D, Campi P, Cinti B, Corsico R, Feliziani V, Gallesio MT, et al. Clinical study on *Alternaria* spores sensitization. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28(2):71-3
92. Asero R. Analysis of new respiratory allergies in patients monosensitized to airborne allergens in the area north of Milan. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(3):208-13.
93. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy* 2003 Oct;33(10):1429-38
94. Bogacka E, Nittner-Marszalska M, Fal AM, Kuzniar J, Nikiel E, Malolepszy J. Allergy to mould allergens as a risk factor for bronchial asthma in patients suffering from allergic rhinitis. [Polish] *Pol Merkuriusz Lek* 2003;14(83):388-92
95. Gioulekas D, Damialis A, Papakosta D, Spieksma F, Giouleka P, Patakas D. Allergenic fungi spore records (15 years) and sensitization in patients with respiratory allergy in Thessaloniki-Greece. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(3):225-31
96. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, Elg P, Kari O, Makinen-Kiljunen S, Haahtela T. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(3):280-7
97. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy* 1993;23(10):812-20.
98. Ezeamuzie CI, Al-Ali S, Khan M, Hijazi Z, Dowaisan A, Thomson MS, Georgi J. IgE-mediated sensitization to mould allergens among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121(4):300-7
99. A-Suwaini AS, Bahkali AH, Hasnain SM. Airborne viable fungi in Riyadh and allergenic response of their extracts. *Mycoses.* 2001;44(9-10):401-6.
100. Su HJ, Wu PC, Chen HL, Lee FC, Lin LL. Exposure assessment of indoor allergens, endotoxin, and airborne fungi for homes in southern Taiwan. *Environ Res.* 2001;85(2):135-44.
101. Sakamoto T, Ito K, Yamada M, Iguchi H, Ueda M, Matsuda Y, Torii S. Allergenicity of the osmophilic fungus *Aspergillus restrictus* evaluated by skin prick test and radioallergosorbent test. [Japanese] *Alerugi* 1990;39(11):1492-8
102. Adhikari A, Reponen T, Lee SA, Grinshpun SA. Assessment of human exposure to airborne fungi in agricultural confinements: personal inhalable sampling versus stationary sampling. *Ann Agric Environ Med.* 2004;11(2):269-77
103. Chen J, Liu Z, Liu H, Shi C, Gong H, Yang S, Qiu L. Study on occupational respiratory diseases in fur-processing workers. [Chinese] *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2002;20(1):32-4.
104. Monso E. Occupational asthma in greenhouse workers. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(2):147-50.
105. Wheat LJ, Goldman M, Sarosi G. State-of-the-art review of pulmonary fungal infections. *Semin Respir Infect* 2002;17(2):158-81
106. Maysen P, Thoma W, Seibold M, Tintelnot K, Wiedemeyer K, de Hoog GS. Cutaneous alternariosis Clinical diagnosis and therapeutic options. [German] *Hautarzt.* 2004;55(12):1137-1142