

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© 2019 г. Я. И. Козлова*, Е. В. Фролова, А. Е. Учеваткина,
Л. В. Филиппова, Н. В. Васильева, Н. Н. Климко

*E-mail: kozlova510@mail.ru

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 13.03.2019

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) – тяжелое заболевание легких, обусловленное гиперчувствительностью к *Aspergillus spp.* Поиск новых диагностических маркеров необходим для своевременного выявления заболевания у больных из групп риска и определения эффективной терапевтической тактики. Обследовали 21 больного АБЛА, 37 больных бронхиальной астмой и 16 условно здоровых лиц. Содержание тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), тимус-ассоциированного регуляторного хемокина (TARC), IL-8, количество эозинофилов, уровни общего IgE и специфических IgE к *Aspergillus fumigatus* определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. Положительная корреляционная связь уровня TARC с показателями общего IgE, sIgE к *Aspergillus fumigatus*, числом эозинофилов и отрицательное корреляционное взаимоотношение со значениями ОФВ1 подтверждает важное диагностическое значение данного провоспалительного хемокина у больных АБЛА.

Ключевые слова: *Aspergillus spp.*, *Aspergillus fumigatus*, аллергический бронхолегочный аспергиллез, бронхиальная астма, TARC

DOI: 10.31857/S102872210006611-7

Адрес: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба 1/28. Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова.
Тел./факс: (812) 303-50-00, доб. 4158., 89217530479 (моб.)
E-mail: kozlova510@mail.ru

Авторы:

Козлова Я. И., к.м.н., доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

Фролова Е. В., к.м.н., заведующая НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

Учеваткина А. Е., к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

Филиппова Л. В., к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

Васильева Н. В., д.б.н., директор НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Климко Н. Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

Поиск новых диагностических биомаркеров необходим для своевременного выявления АБЛА у больных из групп риска и определения эффективной терапевтической тактики [1, 2].

Цель работы: изучение роли иммунологических медиаторов в развитии аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Провели проспективное исследование 58 больных (медиана возраста – 45 лет, мужчин – 13, женщин – 45) тяжелой бронхиальной астмой (БА).

Контрольную группу составили 16 условно здоровых людей, без аллергических заболеваний в анамнезе (медиана возраста – 24 года, мужчин – 4, женщин – 12). Аллергологическое обследование включало определение уровня общего IgE («Полигност», Россия) и специфических IgE (sIgE) к грибковым аллергенам («АлкорБио», Россия). Определение концентрации TARC («R&D Systems, США»), TSLP («R&D Systems, США»), IL-8 («Вектор-Бест», Россия) в сыворотке крови осуществляли методом ИФА. Всем больным выполняли функцию внешнего дыхания, использовали опросник АСТ (Asthma Control Test). Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев R. Agarwal et al., 2013 г. [3]. Полученные данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования последних лет установили связь грибковой сенсibilизации с тяжелым течением БА [3]. У больных АБЛА выявлен достоверно более низкий балл при заполнении анкеты АСТ и худшие показатели функции внешнего дыхания ФЖЕЛ, ОФВ1 и индекса Тиффно по сравнению с показателями больных БА. Анализ содержания TSLP в сыворотке крови не установил статически значимых различий как между больными АБЛА 13,0 (9,70÷24,70) и БА 19,0 (15,0÷29,0), так и данными контрольной группы 10,5 (9,0÷25,0) пг/мл. Выявлено, что уровень IL-8 у больных АБЛА 35,0 (23,0÷49,0) достоверно выше, чем у пациентов с БА 22,0 (14,4÷28,0; $p=0,002$) и у практически здоровых лиц (12,0 (4,5÷15,5); $p=0,000$) пг/мл. Повышение концентрации TARC обнаружено у больных АБЛА 733,5 (599,0÷909,0) по сравнению с группой БА 336,1 (208,0÷571,3; $p=0,000$) и контролем 224,5 (184,0÷265,0; $p=0,000$) пг/мл. Важное значение TARC в развитии аллергического воспаления у больных с микогенной

сенсibilизацией подтверждено положительной корреляционной связью содержания провоспалительного хемокина с уровнями общего IgE ($r = 0,35$, $p < 0,05$), sIgE к *A.fumigatus* ($r = 0,39$, $p < 0,05$), числом эозинофилов ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и отрицательной корреляционной связью с показателями функции внешнего дыхания ОФВ1 ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Высокое содержание TARC и ИЛ-8 предполагает смешанный эозинофильно-нейтрофильный вариант воспалительной реакции у больных АБЛА.

ВЫВОД

Выявленное в ходе исследования повышение содержания TARC у больных АБЛА и его связь со степенью выраженности микогенной сенсibilизации и клиническими проявлениями заболевания позволяет рассматривать этот показатель в качестве биомаркера вероятности развития АБЛА у больных бронхиальной астмой, доказательно выделять ранние стадии заболевания и судить об эффективности проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Carsin A., Romain T., Ranque S., Reynaud-Gaubert M., Dubus J.-C., Mège J.-L., Vitte J. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2017; 72(11), 1632–1642.
2. Goh K.J., Yip A.C.A., Lapperre T.S., Chan A.K., Chew F.T., Chotirmall S.H., Koh M.S. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J. Asthma Allergy*. 2017; 21(10), 131–140.
3. Agarwal R.A., Chakrabarti A., Shah D., Gupta D., Meis J.F., Guleria R., Moss R., Denning D.W. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group 2013. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013; 43, 850–873.

**DIAGNOSTIC VALUE OF IMMUNOLOGICAL MARKERS
OF ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILOSIS
IN PATIENTS WITH ASTHMA**

© 2019 Y. I. Kozlova*, E. V. Frolova, A. E. Uchevatkina, L. V. Filippova,
N. V. Vasileva, N. N. Klimko

*E-mail: kozlova510@mail.ru

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov,
Saint-Petersburg, Russia

Received: 28.02.2019. **Accepted:** 13.03.2019

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a severe lung disease caused by hypersensitivity to *Aspergillus spp.* The search for new diagnostic markers is essential for early detection of the disease in patients at risk and identifying effective treatment strategies. 21 patients with ABPA, 37 patients with asthma and 16 healthy subjects were examined. The content of thymic stromal lymphopoietin (TSLP), thymus-associated regulatory chemokine (TARC), IL-8, eosinophil count, total IgE levels and specific IgE to *Aspergillus fumigatus* were determined in serum by ELISA. The positive correlation of the TARC level with the indicators of total IgE, sIgE to *Aspergillus fumigatus*, the number of eosinophils and the negative correlation relationship with the FEV1 value confirms the important diagnostic value of this pro-inflammatory chemokine in patients with ABPA.

Key words: *Aspergillus spp.*, *Aspergillus fumigatus*, allergic bronchopulmonary aspergillosis, asthma, TARC

Authors:

Kozlova Y. I., ☒ PhD, Assistant - Professor of Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia. E-mail: kozlova510@mail.ru;

Frolova E. V., PhD, Head of the Laboratory of Immunology and Allergology Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

Uchevatkina A. E., PhD, Senior Researcher of Immunology and Allergology Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

Filippova L. V., PhD, Senior Researcher of Immunology and Allergology Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

Vasileva N. V., PhD, director of Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

Klimko N. N., PhD, Head of Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.