

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-15>

## Иммунологические маркеры воспаления у больных бронхиальной астмой с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp.

**Я.И. Козлова**, кандидат медицинских наук, доцент,  
**Е.В. Фролова**, кандидат медицинских наук,  
**А.Е. Учеваткина**, кандидат медицинских наук,  
**Л.В. Филиппова**, кандидат медицинских наук,  
**О.В. Аак**, кандидат химических наук,  
**В.Д. Кузнецов**,  
**Н.В. Васильева**, заслуженный деятель науки РФ,  
доктор биологических наук, профессор,  
**Н.Н. Климов**, доктор медицинских наук, профессор  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
**E-mail:** kozlova510@mail.ru

**Цель:** оценить уровень традиционных и дополнительных маркеров воспаления и определить особенности регуляции иммунного ответа у больных бронхиальной астмой (БА) с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp.

**Материал и методы.** В исследование вошли 57 пациентов с БА без сенсibilизации к *Aspergillus* spp.; 36 пациентов с БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp.; 25 пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА); 30 условно здоровых лиц. Содержание тимического стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin – TSLP), тимус-ассоциированного регуляторного хемокина (thymus and activation-regulated chemokine – TARC), периостина, интерлейкина-8 (ИЛ8), уровни общего (IgE) и специфических (sIgE) иммуноглобулинов E к *Aspergillus* spp. определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом.

**Результаты.** У больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. установлены достоверно более высокие значения уровней общего IgE и sIgE к *Aspergillus* spp., TARC в сыворотке крови по сравнению с больными БА. В группе больных АБЛА значения числа эозинофилов, уровней общего IgE и sIgE к *Aspergillus* spp., TARC, периостина и ИЛ8 в сыворотке крови были достоверно выше по сравнению с больными БА. Выявлены значимые различия уровней TARC у больных АБЛА и больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. Концентрации TSLP в сыворотке крови обследованных групп не отличались. Положительная корреляционная связь уровня sIgE к *Aspergillus* spp. с содержанием TARC, периостина, ИЛ8 и числом эозинофилов подтверждает важное значение данных маркеров в развитии аллергического воспаления у больных с микогенной сенсibilизацией.

**Заключение.** Повышение уровней TARC и периостина наряду с традиционными биомаркерами эозинофильного воспаления свидетельствует об активации Th2-типа иммунного ответа у больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp.

**Ключевые слова:** пульмонология, маркеры, *Aspergillus* spp., аллергический бронхолегочный аспергиллез, бронхиальная астма.

**Для цитирования:** Козлова Я.И., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. и др. Иммунологические маркеры воспаления у больных бронхиальной астмой с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. Врач. 2021; 32 (10): 74–79. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-15>

В настоящее время все большее внимание врачей разных специальностей привлекает проблема микогенной сенсибилизации у больных бронхиальной астмой (БА). В частности, воздействие плесневых грибов рода *Aspergillus* ряд авторов считают важным фактором риска развития тяжелого, неконтролируемого течения заболевания [1–3]. Кроме того, сенсибилизация к *Aspergillus* spp. у больных БА признана важным этапом в формировании аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА). АБЛА — тяжелое заболевание легких, для которого характерно формирование эозинофильных инфильтратов, бронхоэктазов и фиброза, приводящих к дыхательной недостаточности и инвалидизации больных [4, 5].

Многие аспекты патогенеза БА с сенсибилизацией к *Aspergillus* spp. изучены недостаточно. Не всегда можно установить, где происходит основной контакт человека с грибковыми спорами, так как микромицеты имеют широкое распространение в окружающей среде. Согласно современным концепциям, развитие тяжелой БА с микогенной сенсибилизацией и АБЛА связано с иницированием иммунного ответа при продолжительном или повторном воздействии грибковых спор [6]. Предполагают, что основу иммунологических нарушений при колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. составляет доминирование Th2-иммунного ответа [7–9].

Оценить уровень аллергического воспаления бронхиального дерева в рутинной клинической практике достаточно трудно из-за необходимости использования сложного оборудования либо инвазивной эндоскопии. Изучение новых иммунологических маркеров сыворотки крови больных БА с сенсибилизацией к *Aspergillus* spp. позволит расширить диагностические возможности и улучшить контроль заболевания [10].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В микологической клинике Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) провели исследование, в которое включили 118 взрослых больных БА. Больные были разделены на 3 группы: 1-я — 57 пациентов с БА без сенсибилизации к *Aspergillus* spp. (средний возраст —  $50 \pm 15$  лет; женщин — 80,7%); 2-я — 36 пациентов с БА с сенсибилизацией к *Aspergillus* spp. (средний возраст —  $49 \pm 14$  лет; женщин — 77,8%); 3-я — 25 пациентов, у которых на фоне БА сформировался АБЛА (средний возраст —  $45 \pm 16$  лет; женщин — 64%).

Контрольную группу составили 30 условно здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу, без аллергических заболеваний в анамнезе; средний возраст добровольцев —  $45 \pm 6$  лет (женщин — 70%).

Все участники подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования. Протокол обследования больных и практически здоровых

людей отвечал этическим нормам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Протокол №2 от 03.02.2021). Все обследованные соответствовали общим критериям включения в исследование: диагноз «БА» тяжелого/среднетяжелого течения, возраст старше 18 лет, отсутствие острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 нед. Критерии включения в группу контроля: практически здоровые лица, отрицательный аллергологический анамнез, уровень общего иммуноглобулина E (IgE) <100 МЕ/мл.

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень общего IgE (ООО «Полигност», Россия) и специфических IgE (sIgE) (панель биотинилированных аллергенов «Алкор Био», Россия) в сыворотке крови. Определение концентрации тимус-ассоциированного регуляторного хемокина (thymus and activation-regulated chemokine — TARC) (R&D Systems, США), тимического стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin — TSLP) (R&D Systems, США), периостина (R&D Systems, США), интерлейкина (ИЛ)-8 («Вектор-Бест», Россия) в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментных тест-систем в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Концентрации аналитов рассчитаны по стандартным кривым и выражены в пг/мл и нг/мл.

Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирометрию методом выполнения петли «объем—поток» с компьютерной обработкой результатов исследования. Диагноз, степень тяжести и уровень контроля над течением БА устанавливали в соответствии с рекомендациями рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma, updated, 2020) [11]. Для выявления микогенной сенсибилизации использовали критерий, предложенный международными экспертами ISHAM: положительный кожный прик-тест ( $\geq 3$  мм) и/или выявление в сыворотке крови уровня sIgE к грибковому аллергену, соответствующего классу  $\geq I$  ( $\geq 0,35$  Ед/мл) [5]. Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев R. Agarwal и соавт. (2013) [4].

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica 10. Нормальность распределения количественных данных проверяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. При близости выборочных распределений изучаемых признаков к нормальному закону их описывали средним арифметическим значением и средним квадратичным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), использовали параметрический дисперсионный анализ по Фишеру (в модификации Уэлча), t-критерий Стьюдента для оценки достоверности различия показателей в группах; в противном случае изучаемые характеристики представляли медианами, нижним и верхним квартилями (Me [Q1; Q3]),

при сравнительном анализе применяли ранговый дисперсионный анализ по Краскелу—Уоллису и критерий Манна—Уитни. Корреляционные взаимосвязи оценивали ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования оценены уровни признанных маркеров воспаления, которые используют для характеристики различных фенотипов БА. Данные представлены в таблице.

Хорошо известно, что IgE является одним из ключевых участников провоспалительного каскада при аллергической БА. Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о центральной роли IgE в формировании и персистенции астматических симптомов в ответ на воздействие аллергена [12]. Медиана значения общего IgE в группе больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. составила 700,0 [200,0; 792,0] МЕ/мл, что значимо выше, чем в группе больных БА без сенсibilизации к *Aspergillus* spp. — 153 [66,0; 565,0] МЕ/мл ( $p=0,0008$ ). Во всех исследуемых группах установлено статистически значимое повы-

шение уровня общего IgE по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, у больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. уровень sIgE к *Aspergillus fumigatus* составил 0,9 [0,55; 1,27] МЕ/мл. У больных БА без сенсibilизации к *Aspergillus* spp. и в контрольной группе данный показатель был достоверно ниже и составил соответственно 0,02 [0,00; 0,05] и 0,02 [0,01; 0,03] МЕ/мл ( $p < 0,05$ ).

Эозинофилы крови могут быть маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях у больных БА. Эозинофилия крови у больных БА признанный прогностический фактор обострений заболевания [13]. Определение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови может быть использовано в качестве биомаркера, поскольку в ряде исследований показана значительная корреляция между эозинофилией мокроты и числом эозинофилов в периферической крови у больных БА [14].

Абсолютное число эозинофилов у больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. было достоверно выше чем в группе контроля ( $p=0,000$ ), а также превышало таковое у больных БА без сенсibilизации к *Aspergillus* spp., однако не достигало статистически значимых различий ( $0,35 [0,16; 0,53] \cdot 10^9/л$  против  $0,29 [0,18; 0,48] \cdot 10^9/л$ ;  $p=0,34$ ).

Признано, что у больных АБЛА уровень общего IgE может достигать чрезвычайно высоких значений, отражая продолжительную аллергенную стимуляцию гуморального иммунного ответа. В ходе исследования в группе больных АБЛА уровни общего IgE и sIgE к *Aspergillus* spp. составили 1950,0 [1150,0; 2950,0] МЕ/мл и 2,20 [1,15; 7,13] МЕ/мл соответственно, в то время как абсолютное количество эозинофилов было  $0,52 [0,40; 0,96] \cdot 10^9/л$ . Таким образом, эти показатели были достоверно выше по сравнению с показателями групп сравнения ( $p < 0,05$ ).

В ходе изучения патогенетических механизмов БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. представляет интерес определение лабораторных параметров, которые в будущем можно рассматривать в качестве новых диагностических и прогностических маркеров. На следующем этапе исследования у больных БА были определены уровни иммунологических медиаторов, которые могут

Клинико-иммунологическая характеристика обследованных групп  
Clinical and immunological characteristics of the examined groups

Показатель	Контрольная группа (n=30)	БА без сенсibilизации к <i>Aspergillus</i> spp. (n=57)	БА с сенсibilизацией к <i>Aspergillus</i> spp. (n=36)	АБЛА (n=25)	Уровень значимости
Возраст, годы (M±σ)	45±6	50±15	49±14	45±16	$p > 0,05$
Пол (женщины), n (%)	21 (70,0)	46 (80,7)	28 (77,8)	16 (64,0)	$p > 0,05$
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	—	79 [65; 91]	63 [46; 81]	65 [56; 72]	$p_{2-3}=0,0045$ $p_{2-4}=0,0012$
sIgE к <i>Aspergillus</i> , МЕ/мл	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,00; 0,05]	0,90 [0,56; 1,27]	2,20 [1,15; 7,13]	$p_{1-3}=0,0000$ $p_{1-4}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0000$ $p_{2-4}=0,0000$ $p_{3-4}=0,0001$
Общий IgE, МЕ/мл	11,0 [2,5; 15,0]	153,0 [66,0; 565,0]	700,0 [200,0; 792,0]	1950,0 [1150,0; 2950,0]	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$ $p_{1-4}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0008$ $p_{2-4}=0,0000$ $p_{3-4}=0,0000$
Эозинофилы, %	1,0 [1,0; 3,0]	5,0 [2,0; 7,0]	5,0 [3,0; 8,0]	8,0 [6,0; 15,0]	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$ $p_{1-4}=0,0000$ $p_{2-4}=0,0000$ $p_{3-4}=0,0002$
Эозинофилы, $\cdot 10^9/л$	0,07 [0,05; 0,18]	0,29 [0,18; 0,48]	0,35 [0,16; 0,53]	0,52 [0,40; 0,96]	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$ $p_{1-4}=0,0000$ $p_{2-4}=0,0004$ $p_{3-4}=0,0001$

Примечание. ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду.

быть ассоциированы с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. и участвовать в формировании хронического аллергического воспаления.

Активация определенного паттерна распознающих молекул на эпителиальные клетки дыхательных путей может запускать высвобождение различных цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов, липидных медиаторов, оксида азота и реактивных форм кислорода. Действие этих медиаторов приводит к рекрутменту лейкоцитов из циркулирующей крови в дыхательные пути, регуляции тонуса дыхательных путей и секреции слизи. Высвобождение эпителиальных цитокинов, особенно ИЛ25, ИЛ33 и TSLP – ключевое событие в запуске Th2-ответа и аллергического воспаления при БА [15]. Концентрация TSLP в сыворотке крови больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. составила 17,56 [11,50; 26,00] пг/мл, что сопоставимо с группами больных АБЛА и БА. Анализ содержания TSLP в сыворотке крови не выявил статически значимых различий как в показателях между больными, так и по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых не установлено статистически значимых различий содержания TSLP среди больных БА, БА с микогенной сенсibilизацией и лиц без аллергических заболеваний [16]. Для уточнения роли TSLP в формировании гиперчувствительности к грибам рода *Aspergillus* необходимо в дальнейшем использовать такие биологические субстраты, как индуцированная мокрота и бронхоальвеолярный лаваж.

TARC является уникальным хемокином, который рекрутирует Th2-клетки посредством связывания с CC-хемокиновым рецептором 4 (CCR4) в очаге воспаления [17]. В ходе исследования выявлено существенное повышение концентрации TARC во всех группах, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Установ-

лены значимые различия содержания TARC (рис. 2) у больных АБЛА (718,0 [610,0; 907,0] пг/мл) в сравнении с группой БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. (510,0 [333,0; 874,5] пг/мл;  $p = 0,0306$ ) и БА без сенсibilизации к *Aspergillus* spp. (202,5 [195,9; 256,0] пг/мл). Полученные данные свидетельствуют о возможности использования определения уровня TARC для дифференциальной диагностики.

В настоящее время опубликованы результаты исследований уровня TARC при развитии АБЛА у больных муковисцидозом. Динамическое наблюдение позволило авторам высказать предположение, что увеличение концентрации TARC в сыворотке крови может предшествовать развитию АБЛА среди больных этой группы риска [18, 19].

Периостин – секретируемый матриксный протеин, который стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты и коррелирует с выраженностью эозинофильного воспаления в дыхательных путях, видимо, являясь важным фактором в развитии ремоделирования дыхательных путей [20]. Анализ содержания периостина в сыворотке крови (рис. 3) выявил статически значимые различия в показателях между больными БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. и группой контроля ( $p = 0,0094$ ). Максимальный показатель концентрации периостина в сыворотке крови зафиксирован у больных АБЛА, он составил 31,89 [30,15; 40,87] нг/мл и превышал таковой показатель в группе больных БА ( $p = 0,0001$ ) и группе контроля ( $p = 0,0000$ ).

Известно, что ИЛ8 способствует притоку и активации нейтрофилов, вызывает высвобождение матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) из различных клеток, что приводит к последующему повреждению тканей легких. В нашем исследовании установлено, что степень продукции ИЛ8 у больных АБЛА (33,0 [24,0; 42,2] пг/мл) достоверно выше, чем у пациентов БА без

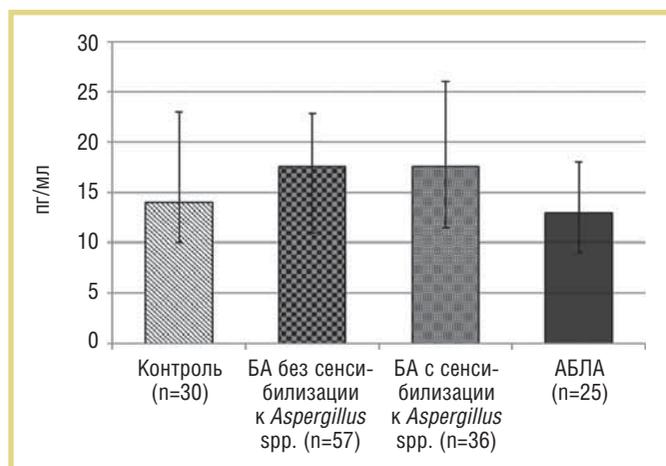


Рис. 1. Концентрация TSLP в сыворотке крови пациентов обследованных групп

Fig. 1. Serum TSLP concentration in the examined groups

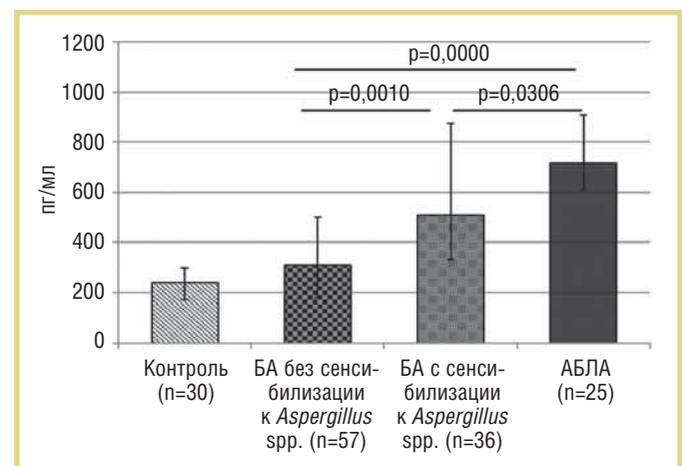
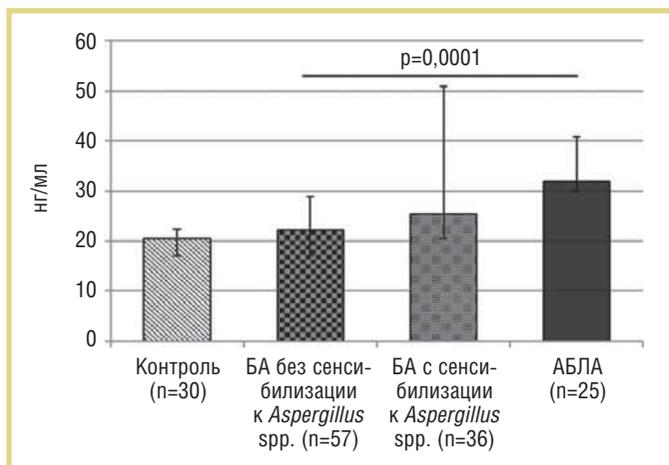
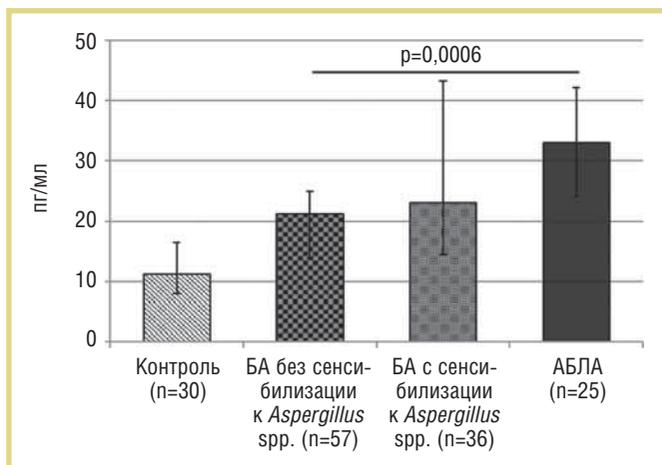


Рис. 2. Концентрация TARC в сыворотке крови пациентов обследованных групп

Fig. 2. Serum TARS concentration in the examined groups



**Рис. 3.** Концентрация периостина в сыворотке крови пациентов обследованных групп  
**Fig. 3.** Serum periostin concentration in the examined groups



**Рис. 4.** Концентрация ИЛ8 в сыворотке крови пациентов обследованных групп  
**Fig. 4.** Serum IL8 concentration in the examined groups

сенсibilизации к *Aspergillus* spp. и у практически здоровых лиц контрольной группы (рис. 4). Содержание ИЛ8 у больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. (23,0 [14,5; 43,3] пг/мл) занимало пограничное положение между показателями больных БА и АБЛА, но не достигало статистически значимых различий. Полученные данные согласуются с результатами P.G. Gibson и соавт., которые обнаружили у больных АБЛА повышенные уровни ИЛ8 и MMP-9 в мокроте [21]. Таким образом, повышенное содержание и функциональная активность эозинофилов и нейтрофилов приводит к деградации внеклеточного матрикса легочной ткани больных АБЛА.

Согласно полученным в ходе исследования данным, важное значение TARC, периостина и ИЛ8 в развитии аллергического воспаления у больных с микогенной сенсibilизацией подтверждено положительной корреляционной связью уровня sIgE к *Aspergillus* spp. с процентным и абсолютным числом эозинофилов ( $r=0,41$ ;  $r=0,35$ ;  $p<0,001$ ), уровнем общего IgE ( $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ), содержанием TARC ( $r=0,68$ ;  $p<0,001$ ), содержанием периостина ( $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ) и ИЛ8 ( $r=0,24$ ;  $p=0,025$ ). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями TARC и периостина в сыворотке крови и показателем ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,61$  и  $r=-0,40$  соответственно;  $p<0,001$ ), что свидетельствует о возможности использования данных маркеров в клинической практике.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что базальный уровень активности воспаления при БА оценивают косвенно, вопросы разработки и применения иммунологических маркеров являются приоритетным направлением современной медицины. Маркеры, определяемые в крови, относительно неинвазивны и технически проще в выполнении, чем маркеры выдыхаемого воздуха.

Повышение уровней TARC и периостина наряду с традиционными показателями эозинофильного воспаления характеризуют активацию Th2-типа иммунного ответа у больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. Высокая концентрация ИЛ8 у больных АБЛА указывает на функциональную активность не только эозинофилов, но и нейтрофилов в патогенезе данного заболевания легких.

Выявленные достоверные различия уровней TARC и периостина у больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. и АБЛА по сравнению с больными БА без сенсibilизации и контрольной группой свидетельствуют о возможности дальнейшего использования данных показателей для дифференциальной диагностики и оценки тяжести течения заболевания.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

### Литература/Reference

- Rick E., Woolnough K., Pashley C. et al. Allergic Fungal Airway Disease. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2016; 26 (6): 344–54. DOI: 10.18176/jiaci.0122
- Goh K., Ang Yii A., Lapperre T. et al. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy.* 2017; 10: 131–40. DOI: 10.2147/JAA.S130459
- Denning D., O'Driscoll B., Hogaboam C. et al. The link between fungi and asthma: A summary of the evidence. *Eur Respir J.* 2006; 27 (3): 615–26. DOI: 10.1183/09031936.06.00074705
- Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A. et al. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group 2013. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (8): 850–73. DOI: 10.1111/cea.12141
- Maurya V., Ghandar Gugnani H., Usha Sarma P. et al. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest.* 2005; 127 (4): 1252–9. DOI: 10.1378/chest.127.4.1252

6. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *J Fungi*. 2016; 2: 13–8.

7. Homma T., Kato A., Bhushan B. et al. Role of *Aspergillus fumigatus* in Triggering Protease-Activated Receptor-2 in Airway Epithelial Cells and Skewing the Cells toward a T-helper 2 Bias. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016; 54 (1): 60–70. DOI: 10.1165/rcmb.2015-00620C

8. Becker K., Gresnigt M., Smeekens S. et al. Pattern recognition pathways leading to a Th2 cytokine bias in allergic bronchopulmonary aspergillosis patients. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (2): 423–37. DOI: 10.1111/cea.12354

9. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020; 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. Clinical immunology. Krasnoyarsk: Polikor, 2020; 386 s. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/np.438

10. Niespodziana K., Borochova K., Pazderova P. et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (6): 1529–34. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.001

11. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. Available at: <http://www.ginasthma.org> [Accessed 19.05.2020]

12. Muraro A., Lemanske R., Hellings P. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (5): 1347–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010

13. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017

14. Schleich F., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2014; 44: 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813

15. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 304 с. [Nenasheva N. Bronhial'naja astma. Sovremennyyj vzglyad na problem. M.: GEOTAR-Media, 2018; 304 s. (in Russ.)].

16. Chai R., Liu B., Qi F. IL-31, IL-33, and TSLP expression and relation to severity of asthma and rhinitis in Chinese allergic patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017; 10 (2): 1774–82.

17. Becerra-Diaz M., Wills-Karp M., Heller N. New perspectives on the regulation of type II inflammation in asthma. *F1000Res*. 2017; 6: 1014. DOI: 10.12688/f1000research.11198.1

18. Hartl D., Latzin P., Zissel G. et al. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 (12): 1370–6. DOI: 10.1164/rccm.200508-12710C

19. Latzin P., Hartl D., Regamey N. et al. Comparison of serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2008; 31 (1): 36–42. DOI: 10.1183/09031936.00078107

20. Jia G., Erickson R., Choy D. et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (3): 647–54. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.025

21. Gibson P., Wark P., Simpson J. et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2003; 21: 582–8. DOI: 10.1183/09031936.03.00001803

### IMMUNOLOGICAL MARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ASTHMA WITH SENSITIZATION TO ASPERGILLUS SPP.

Associate Professor **Ya. Kozlova**, Candidate of Medical Sciences; **E. Frolova**, Candidate of Medical Sciences; **A. Uchevatkina**, Candidate of Medical Sciences; **L. Filippova**, Candidate of Medical Sciences; **O. Aak**, Candidate of Chemical Sciences; **V. Kuznetsov**; Professor **N. Vasilyeva**, Biol. Dr.; Professor **N. Klimko**, MD North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

**Objective.** To assess the level of traditional and additional markers of inflammation and to determine the features of the regulation of the immune response in patients with asthma with sensitization to *Aspergillus spp.*

**Materials and methods.** The study included 57 patients with asthma without sensitization to *Aspergillus spp.*, 36 patients with asthma with sensitization to *Aspergillus spp.*, 25 patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), 30 conditionally healthy individuals. The content of thymic stromal lymphopoietin (TSLP), thymus-associated regulatory chemokine (thymus and activation-regulated chemokine; TARC), periostin, IL-8, levels of total IgE and specific IgE to *Aspergillus spp.* it was determined in the blood serum by the enzyme immunoassay.

**Results.** In patients with asthma with sensitization to *Aspergillus spp.* significantly higher values of total IgE, sIgE to *Aspergillus spp.*, and TARC levels in blood serum were established in comparison with patients with asthma. In the group of patients with ABPA, the values of the number of eosinophils, the levels of total IgE, sIgE to *Aspergillus spp.*, TARC, periostin and IL-8 in the blood serum were significantly higher compared to patients with asthma. Significant differences in TARC levels were found in ABPA patients and asthma patients with *Aspergillus spp.* sensitization. TSLP concentrations in the blood serum of the examined groups did not differ. Positive correlation of sIgE level to *Aspergillus spp.* with the content of TARC, periostin, IL-8 and the number of eosinophils, it confirms the importance of these markers in the development of allergic inflammation in patients with fungal sensitization.

**Conclusion.** Increased levels of TARC and periostin, along with traditional biomarkers of eosinophilic inflammation, indicate activation of the Th2 type of immune response in asthma patients with *Aspergillus spp.* sensitization.

**Key words:** pulmonology, markers, *Aspergillus spp.*, allergic bronchopulmonary aspergillosis, asthma.

**For citation:** Kozlova Ya., Frolova E., Uchevatkina A. et al. Immunological markers of inflammation in patients with asthma with sensitization to *Aspergillus spp.* *Vrach*. 2021; 32 (10): 74–79. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-15>  
**Об авторах/About the authors:** Kozlova Ya.I. ORCID: 0000-0002-4602-2438; Frolova E.V. ORCID: 0000-0002-7696-2236; Uchevatkina A.E. ORCID: 0000-0001-6688-7781; Filippova L.V. ORCID: 0000-003-4167-7440; Aak O.V. ORCID: 0000-0001-8130-7503; Kuznetsov V.D. ORCID: 0000-0001-9439-4749; Vasilyeva N.V. ORCID: 0000-0003-3693-5468; Klimko N.N. ORCID: 0000-0001-6095-7531