

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15043>

Спектр сенсibilизации к аэроаллергенам как один из факторов риска неконтролируемого течения тяжёлой бронхиальной астмы

Я.И. Козлова, Н.Ю. Васильев, Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова, Н.В. Васильева

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Бронхиальную астму считают одной из актуальных медико-социальных проблем XXI века. В последние годы во всех странах мира отмечен не только рост заболеваемости, но и увеличение распространённости тяжёлых форм бронхиальной астмы.

Цель — оценить значимость спектра сенсibilизации к аэроаллергенам у взрослых пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой как факторов риска неконтролируемого течения заболевания.

Материалы и методы. В обсервационном одноцентровом одномоментном исследовании приняли участие 93 пациента с тяжёлой бронхиальной астмой. В анализ наиболее значимых факторов, негативно влияющих на достижение контролируемого течения болезни, включили качественные и количественные показатели: демографические характеристики; коморбидные заболевания; анамнестические данные о наследственности, бытовых условиях, обострениях и госпитализациях в течение года; объём терапии; результаты спирометрии; наличие специфических иммуноглобулинов E (sIgE) к 10 аэроаллергенам. Определение sIgE в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «АллергоИФА-специфические IgE» и биотинилированных аллергенов производства ООО «Компания Алкор Био» (Россия).

Результаты. Самое выраженное независимое влияние на достижение контроля у пациентов с бронхиальной астмой имело наличие sIgE к *Aspergillus fumigatus*: шансы неконтролируемого течения заболевания при подтверждённой сенсibilизации к *A. fumigatus* увеличивались в 8,4 раза (OR 8,4; 95% ДИ 2,84–24,84; $p < 0,001$). Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, шансы неконтролируемого течения болезни статистически значимо увеличивались при наличии совокупности следующих факторов: сенсibilизации к *A. fumigatus* (в 4,79 раза; OR 4,79; 95% ДИ 1,30–17,56; $p=0,018$), фиксированной обструкции (в 6,2 раза; OR 6,2; 95% ДИ 1,99–19,30; $p=0,0016$), при приёме системных глюкокортикоидов (в 5,85 раза; OR 5,85; 95% ДИ 1,17–29,05; $p=0,031$), контакте с плесневыми грибами в помещениях (в 4,45 раза; OR 4,45; 95% ДИ 1,06–18,72; $p=0,041$), отягощённой наследственности по астме (в 2,53 раза; OR 2,53; 95% ДИ 1,02–7,93; $p=0,047$).

Заключение. Сенсibilизация к плесневым грибам рода *Aspergillus* значимо влияет на течение и контроль бронхиальной астмы, ухудшает прогноз заболевания. Для выявления факторов, препятствующих достижению контроля бронхиальной астмы, необходимо целенаправленное обследование пациентов с определением уровня sIgE к наиболее распространённым аэроаллергенам. Результаты исследования были доложены на Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии и опубликованы в виде тезисов в журнале «Проблемы медицинской микологии», 2022, Т. 24, № 2.

Ключевые слова: бронхиальная астма; сенсibilизация; *Aspergillus fumigatus*; биотинилированные аллергены; Алкор-Био; факторы риска.

Как цитировать:

Козлова Я.И., Васильев Н.Ю., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Васильева Н.В. Спектр сенсibilизации к аэроаллергенам как один из факторов риска неконтролируемого течения тяжёлой бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 275–286. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15043>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15043>

Spectrum of sensitization to aeroallergens as one of the risk factors for uncontrolled severe asthma

Yana I. Kozlova, Nikolay Y. Vasiliev, Ekaterina V. Frolova, Alexandra E. Uchevatkina, Larisa V. Filippova, Natalya V. Vasilyeva

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Asthma is considered one of the urgent medical and social problems of the XXI century. In recent years, not only an increase in the incidence, but also an increase in the prevalence of severe forms of asthma has been noted in all countries of the world. The effect of the sensitization spectrum on the severity and level of asthma control has not been studied enough.

AIM: Evaluate the importance of sensitization spectrum to aeroallergens in severe asthma patients as indicators for disease exacerbation risk.

MATERIALS AND METHODS: Single-center cross-sectional study at North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov. Examined 93 severe asthma patients. Analysis covered demographic traits, comorbidities, hereditary history, living conditions, exacerbations, past-year hospitalizations, medications, spirometry, and specific IgE presence for 10 aeroallergens.

RESULTS: *Aspergillus fumigatus* specific IgE notably impacted asthma control. Disease exacerbation risk was 8.4 times higher with *A. fumigatus* sensitization. Multivariate logistic regression revealed higher risk with *A. fumigatus* sensitization (4.79×), fixed obstruction (6.2×), systemic steroids use (5.85×), indoor mold exposure (4.45×), and familial asthma history (2.53×).

CONCLUSION: *A. fumigatus* sensitization significantly influences asthma course and control, worsening prognosis. Targeted examination of patients measuring sIgE levels for common aeroallergens is necessary to identify control obstacles. The results of the study were previously reported at the All-Russian Congress on Medical Microbiology, Clinical Mycology and Immunology and published in the form of abstracts in the journal "Problems in medical mycology", 2022, Vol. 24, No 2.

Keywords: severe bronchial asthma; sensitization; *Aspergillus fumigatus*; biotinylated allergens; Alkor-Bio; risk factors.

To cite this article:

Kozlova YI, Vasiliev NY, Frolova EV, Uchevatkina AE, Filippova LV, Vasilyeva NV. Spectrum of sensitization to aeroallergens as one of the risk factors for uncontrolled severe asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):275–286. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15043>

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальную астму (БА) считают одним из наиболее распространённых хронических заболеваний, которым в мире страдает более 348 млн человек^{1, 2}. В большинстве стран, включая Россию, отмечена тенденция к росту не только распространённости, но и тяжести БА. Именно тяжёлой БА, которой страдает 5–10% пациентов, эксперты уделяют особое внимание. Как правило, у пациентов с тяжёлой формой БА регистрируют высокую частоту обострений, они часто внепланово обращаются за медицинской помощью и составляют группу повышенного риска летального исхода [1].

Бронхиальную астму рассматривают как мультифакториальное заболевание, развитие которого определяет сложное взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды. Но кроме ухудшения экологических показателей, качества продуктов питания, частого применения медикаментов, ключевую роль в запуске БА, несомненно, играют аллергены [2]. Известно, что спектр сенсибилизации к аэроаллергенам может варьировать. Необходимо учитывать региональные особенности окружающей среды, климатогеографические, бытовые и производственные факторы [3].

Результаты современных исследований свидетельствуют, что некоторые виды сенсибилизации могут быть более значимыми для прогноза течения БА, чем другие. В частности, воздействие таких аэроаллергенов в воздухе, как пыльцевые, эпидермальные и грибковые, учёные считают важным фактором риска развития обострений БА [4–6].

Основным лабораторным диагностическим тестом для подтверждения сенсибилизации, согласно национальным клиническим рекомендациям, является количественное определение специфических к аллергену иммуноглобулинов класса E (specific immunoglobulin E, sIgE) в сыворотке крови. Рекомендовано определение уровня sIgE при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения с целью идентификации сенсибилизации и возможных триггерных факторов, в том числе когда выполнение кожных проб не представляется возможным³.

В настоящее время результаты исследований ассоциации sIgE к тому или иному аэроаллергену в сыворотке крови с возможностью достижения контроля астмы неоднозначны, использование данного биомаркера для прогноза течения заболевания требует дальнейшего уточнения.

Цель исследования — оценить значимость спектра сенсибилизации к аэроаллергенам у взрослых пациентов с тяжёлой БА как факторов риска неконтролируемого течения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное (кросс-секционное).

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; верифицированный диагноз БА; наличие письменного информированного согласия.

Критерии невключения: возраст моложе 18 лет; не-аллергическая БА; аллергический бронхолегочный аспергиллёз лёгких; признаки острой респираторной инфекции; декомпенсированные соматические заболевания; гельминтная инвазия; тяжёлая печёночная и почечная недостаточность; хроническая обструктивная болезнь лёгких; другие заболевания органов дыхания (интерстициальные заболевания лёгких, активный туберкулёз, рак лёгкого, острые и хронические нагноительные заболевания лёгких); наличие злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, болезней крови; психические расстройства; беременность и период лактации.

Условия проведения

Исследование проведено в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе которого пациенты с БА проходили амбулаторное или стационарное лечение.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с 2018 по 2021 год. Биологический материал (сыворотки крови) собран в период с 2018 по 2020 год.

Описание медицинского вмешательства

В исследование включили 93 взрослых пациента с тяжёлой аллергической БА. Диагноз, степень тяжести и уровень контроля над течением БА устанавливали в соответствии с рекомендациями рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma, updated, 2022)⁴ и клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы Минздрава России⁵. Неконтролируемую БА определяли наличием по крайней мере одного из следующих признаков: плохой контроль симптомов БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ, $\geq 1,5$; Asthma Control Test, ACT, < 20); частые тяжёлые обострения БА: 2 курса системных

¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 [интернет]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

² Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» [интернет]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2.

³ Там же.

⁴ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 [интернет]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

⁵ Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» [интернет]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2.

глюкокортикостероидов и более (продолжительностью более 3 дней каждый) в предыдущий год; серьёзные обострения (по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция лёгких в предыдущий год); ограничение бронхиальной проходимости (объём форсированного выдоха за первую секунду, $ОФВ_1 < 80\%$ от должного в условиях редуцированного $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего периода после бронходилататоров.

Пациентам с БА проводили комплексное клинико-лабораторное, аллергологическое и инструментальное обследование. У пациентов исследуемых групп оценивали количество обострений и госпитализаций в течение предшествующего года, наследственность по аллергическим заболеваниям, статус курения, коморбидную патологию и объём фармакотерапии. Особое внимание уделяли данным анамнеза, которые указывали на возможный длительный контакт с домашними животными или плесневыми грибами внутри жилых и производственных помещений. Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирометрию, выполняли тест с бронхолитиком сальбутамолом (400 мкг, ингаляционно). Специфическое аллергологическое обследование включало определение общего и специфического IgE в сыворотке крови. Уровень общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа. Определение sIgE в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «АллергоИФА-специфические IgE» и биотинилированных аллергенов производства ООО «Компания Алкор Био» (Россия). Использовали следующие аллергены: *Aspergillus fumigatus*, домашняя пыль, *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*, собака, кошка, берёза, тимофеевка, полынь. В наборе «АллергоИФА-специфические IgE» реализован высокочувствительный (0,15 МЕ/мл) и высокоспецифичный вариант иммуноферментного анализа (ИФА), в котором используется твёрдая фаза с адсорбированными моноклональными антителами к IgE и раствор биотинилированных аллергенов. Результаты фиксировали в единицах концентрации специфического IgE (МЕ/мл) либо в классах по пятибалльной шкале. Критериями сенсibilизации было выявление в сыворотке крови уровня sIgE к аллергену, соответствующего классу 1 и выше ($\geq 0,35$ МЕ/мл).

Основной исход исследования

В ходе исследования установлен sIgE, выявление которого в сыворотке крови является значимым фактором риска недостижения контроля у пациентов с тяжёлой аллергической БА.

Анализ в подгруппах

Первую группу составили 52 пациента с неконтролируемым течением тяжёлой БА. Во вторую группу включён 41 пациент с контролируемым течением тяжёлой БА.

Провели сравнительный анализ качественных и количественных характеристик. Оценили значимые факторы, негативно влияющие на достижение контролируемого течения БА.

Методы регистрации исходов

Данные анамнеза и результаты общеклинического, инструментального и специфического аллергологического обследования фиксировали в индивидуальной карте пациента.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России, протокол № 3 от 04.02.2018.

Статистический анализ

Статистическая обработка исходных данных выполнялась в программной среде пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., лицензия BXXR310F964808FA-V). Для визуализации результатов статистического анализа использовали графические редакторы пакетов STATISTICA 10 и Microsoft Office.

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для количественной характеристики показателей в соответствии с законом распределения, близкого к нормальному, проводили расчёт средних арифметических значений (M), ошибок средних (m), среднеквадратических отклонений (s); в остальных случаях — медиан (Me), нижних ($Q1$) и верхних ($Q3$) квартилей. Точечные оценки частот дополнялись интервальными в виде 95% доверительного интервала (ДИ), вычисляемого методом Уилсона. При сравнении количественных показателей в группах параметрические тесты включали варианты критерия Стьюдента (для независимых групп и зависимых переменных). При непараметрическом варианте анализа использовали критерии Манна–Уитни для независимых групп. Для сравнительного анализа качественных показателей применяли критерий χ^2 (хи-квадрат), в случае его неустойчивости — точный критерий Фишера. С помощью однофакторного логистического анализа выявляли независимые факторы риска и оценивали значения отношения шансов (odds ratio, OR); при многофакторном моделировании проводили коррекцию этих оценок с учётом взаимовлияния изучаемых факторов. Критерием статистической значимости результатов считали достижение уровня значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В ходе нашего исследования тяжёлую БА установили у 93 пациентов, среди них преобладали женщины (74,1%). Средний возраст пациентов составил $50,8 \pm 15,8$ лет. Для уточнения спектра сенсibilизации у пациентов с БА провели определение уровней sIgE к наиболее

Таблица 1. Спектр сенсibilизации пациентов с бронхиальной астмой**Table 1.** Range of sensitization in patients with asthma

Признак	Все больные бронхиальной астмой (n=93)		
	n	%	95% ДИ
Грибковые аллергены:			
• <i>Aspergillus fumigatus</i>	33	34,7	25,8–44,8
Бытовые аллергены:			
• домашняя пыль	63	66,3	56,2–75,1
• <i>Dermatophagoides pteronissinus</i>	57	60,0	49,8–69,4
• <i>Dermatophagoides farinae</i>	55	57,9	47,7–67,4
Эпидермальные аллергены:			
• кошка	53	55,8	45,7–65,5
• собака	41	43,2	33,6–53,3
Пыльцевые аллергены:			
• берёза	39	41,1	31,6–51,2
• тимофеевка	37	38,9	29,7–49,1
• полынь	39	41,1	31,6–51,2

распространённым аэроаллергенам в сыворотке крови (табл. 1). Из таблицы видно, что самой распространённой была бытовая сенсibilизация. Наиболее частым бытовым аллергеном оказалась домашняя пыль, частота сенсibilизации к которой составила 66,3%, на втором месте была гиперчувствительность к эпидермальным аллергенам, затем следовали пыльцевая и грибковая сенсibilизации.

Современный подход к терапии БА требует детального анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений. В ходе исследования пациенты были разделены на две группы. В первую группу включили 52 пациента с неконтролируемым течением БА, из них 42 (80,7%) женщины, средний возраст 53,2±13,2 года. Вторую группу составил 41 пациент, из них 27 (65,8%) женщин, средний возраст 47,7±18,1 года.

Оценка распространённости и значимости факторов риска развития неконтролируемого течения тяжёлой БА представлена в табл. 2. Группы больных БА в зависимости от достижения контроля заболевания не различались между собой по полу, возрасту, наличию аллергического ринита, наличию домашних питомцев, приёму 3 и более препаратов базисной терапии. Обращает внимание, что значимых различий не выявлено и по показателям sIgE ко всем тестируемым аэроаллергенам, кроме *A. fumigatus*.

Наиболее выраженные значимые различия получены по таким признакам, как наличие сенсibilизации к *Aspergillus* spp., контакт с плесневыми грибами в бытовых условиях, наличие фиксированной обструкции [в соответствии с критериями GINA⁶, фиксированная

бронхиальная обструкция характеризуется соотношением объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) / форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) <0,7 после адекватной бронходилатации] и приём более 2 курсов системных глюкокортикоидов в год ($p < 0,001$). Существенную роль в формировании неконтролируемого течения заболевания сыграли также коморбидные заболевания, отягощённая наследственность по БА и курение ($p < 0,05$).

Кроме того, пациенты с неконтролируемым и контролируемым течением БА значительно различались по следующим количественным характеристикам: количество обострений и госпитализаций в год; показатели спирометрии ($p < 0,05$). Данные представлены в табл. 3.

Далее в ходе нашей работы был выполнен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с целью определения наиболее значимых факторов, негативно влияющих на достижение контролируемого течения БА. При моделировании изучаемых взаимосвязей с помощью однофакторной логистической регрессии выделены значимые независимые факторы риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы с учётом вычисленных нескорректированных значений OR (рис. 1).

Самое выраженное независимое влияние на неконтролируемое течение БА имеет наличие sIgE к *A. fumigatus*: шансы неконтролируемого течения БА при подтверждённой сенсibilизации к *A. fumigatus* увеличиваются в 8,4 раза (OR 8,4; 95% ДИ 2,84–24,84; $p < 0,001$). Следует отметить, что из всех включённых в анализ аэроаллергенов значимо влиял на уровень контроля БА только *A. fumigatus*. Кроме того, наличие плесневого поражения

⁶ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 [интернет]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

Таблица 2. Факторы риска развития неконтролируемого течения тяжёлой бронхиальной астмы, $n=93$ **Table 2.** Risk factors for the development of uncontrolled course of severe asthma, $n=93$

Показатель	Течение бронхиальной астмы						p
	Неконтролируемое ($n=52$)			Контролируемое ($n=41$)			
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
Пол, женщины	42	80,8	68,1–89,2	27	65,9	50,5–78,4	0,10
Аллергический ринит	31	59,6	46,1–71,8	26	63,4	48,1–76,4	0,71
Коморбидные заболевания	37	71,2	57,7–81,7	16	39,0	25,7–54,3	0,0019
Отягощённая наследственность по БА	26	50,0	36,9–63,1	12	29,3	17,6–44,5	0,044
Курение	12	23,1	13,7–36,1	3	7,3	2,5–19,4	0,040
Плесень дома	22	42,3	29,9–55,8	4	9,8	3,9–22,5	<0,001
Животные дома	28	53,8	40,5–66,7	23	56,1	41,0–70,1	0,83
Фиксированная обструкция	32	61,5	48,0–73,5	9	22,0	12,0–36,7	<0,001
Приём ≥ 3 препаратов	39	75,0	61,8–84,8	35	85,4	71,6–93,1	0,22
Приём сГКС (≥ 2 курсов в год)	22	42,3	29,9–55,8	0	0,0	0,0–8,6	<0,001
Частое применение КДБА	5	9,6	4,2–20,6	0	0,0	0,0–8,6	0,064*
sIgE к <i>Aspergillus</i> spp.	28	53,8	40,5–66,7	5	12,2	5,3–25,5	<0,001
sIgE к берёзе	19	36,5	24,8–50,1	20	48,8	34,3–63,5	0,23
sIgE к тимopheевке	20	38,5	26,5–52,0	17	41,5	27,8–56,6	0,77
sIgE к полыни	23	44,2	31,6–57,7	16	39,0	25,7–54,3	0,61
sIgE к собаке	24	46,2	33,3–59,5	17	41,5	27,8–56,6	0,65
sIgE к кошке	31	59,6	46,1–71,8	22	53,7	38,7–67,9	0,56
sIgE к домашней пыли	39	75,0	61,8–84,8	24	58,5	43,4–72,2	0,092
sIgE к <i>D. pteronyssinus</i>	35	67,3	53,8–78,5	22	53,7	38,7–67,9	0,18
sIgE к <i>D. farinae</i>	30	57,7	44,2–70,1	25	61,0	45,7–74,3	0,75

Примечание. * Значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях — значимость критерия χ^2 . БА — бронхиальная астма; сГКС — глюкокортикостероиды системного действия; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты.

Note: * Significance of Fisher's exact test, in other cases — the significance of the criterion χ^2 . БА — bronchial asthma; сГКС — systemic glucocorticosteroids; КДБА — short-acting β_2 -agonists.

в помещениях, приём системных кортикостероидов (≥ 2 курсов в год), фиксированная обструкция уменьшали шансы на достижение контроля заболевания с 6,8 до 5,7 раз. Такие факторы, как количество госпитализаций в год, курение, наличие коморбидных заболеваний, количество обострений в год, отягощённая наследственность по БА, также статистически значимо связаны с формированием неконтролируемого течения БА, понижая шансы контроля с 5 до 2,4 раз.

Одновременный анализ всей совокупности изучаемых характеристик с учётом их взаимовлияния при выполнении многофакторного логистического регрессионного анализа позволил скорректировать оценки их влияния на течение БА. Согласно полученным результатам, шансы контролируемого течения БА статистически значимо понижались при наличии совокупности следующих факторов:

сенсibilизации к *A. fumigatus* — в 4,79 раза (OR 4,79; 95% ДИ 1,30–17,56; $p=0,018$), фиксированной обструкции — в 6,2 раза (OR 6,2; 95% ДИ 1,99–19,30; $p=0,0016$), при приёме глюкокортикостероидов системного действия — в 5,85 раза (OR 5,85; 95% ДИ 1,17–29,05; $p=0,031$), при контакте с плесневыми грибами в помещениях — в 4,45 раза (OR 4,45; 95% ДИ 1,06–18,72; $p=0,041$), отягощённой наследственности по астме — в 2,53 раза (OR 2,53; 95% ДИ 1,02–7,93; $p=0,047$). Данные представлены на рис. 2.

В ходе нашего исследования установлено, что сенсibilизация к *A. fumigatus* значимо влияла на степень тяжести и уровень контроля БА. Сформированные в ходе исследования группы в зависимости от достижения контроля были сопоставимы по гендерному составу и возрасту, однако статистически значимо различались по ключевым параметрам течения заболевания.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы, $n=93$
Table 3. Comparative characteristics of patients with controlled and uncontrolled course of asthma, $n=93$

Показатель	Течение бронхиальной астмы		<i>p</i>
	Неконтролируемое ($n=52$)	Контролируемое ($n=41$)	
	M±s		
Возраст на момент обследования, лет	53,3±13,3	47,7±18,1	0,093*
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8±5,1	26,0±4,0	0,42*
Длительность заболевания, лет	25,1±12,1	26,5±14,4	0,61*
	Me [Q1; Q3]		
Число обострений в год	2 [1; 3]	1 [1; 1]	0,0014**
Число госпитализаций в год	1 [0; 1]	0 [0; 0]	<0,001**
ФЖЕЛ, %	90 [81; 101]	98 [93; 104]	0,0039**
ОФВ ₁ , %	54 [46; 72]	75 [64; 84]	<0,001**
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	67 [55; 73]	75 [69; 82]	<0,001**
Уровень общего IgE, МЕ/мл	180 [18; 713]	130 [35; 649]	0,73**

Примечание. * Значимость критерия Стьюдента; ** значимость критерия Манна–Уитни. ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду.

Note: * Significance of Student's test; ** significance of the Mann–Whitney test. ФЖЕЛ — forced vital capacity of the lungs; ОФВ₁ — the volume of forced exhalation in the first second.

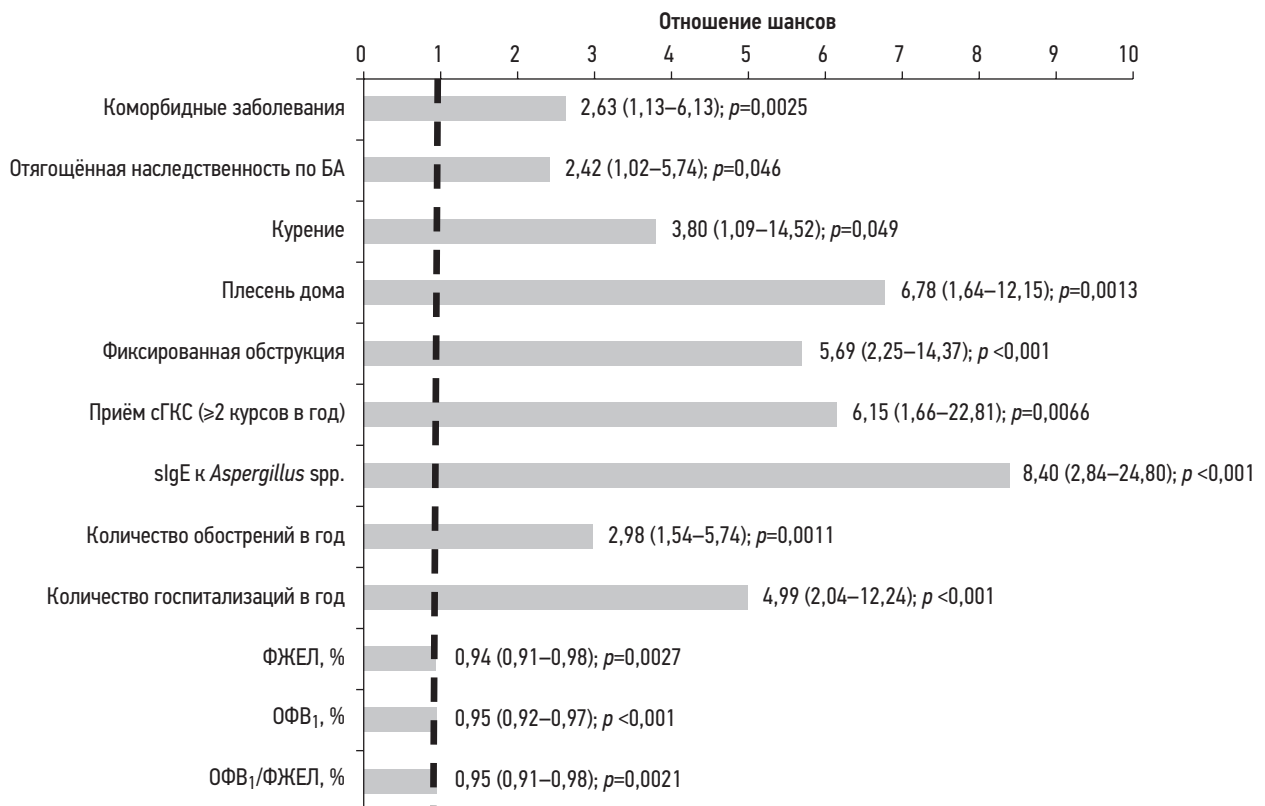


Рис. 1. Независимые факторы риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы. БА — бронхиальная астма; сГКС — глюкокортикостероиды системного действия; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду.

Fig. 1. Independent risk factors for uncontrolled asthma. БА — bronchial asthma; сГКС — glucocorticosteroids of systemic action; ФЖЕЛ — forced vital capacity of the lungs; ОФВ₁ — the volume of forced exhalation in the first second.

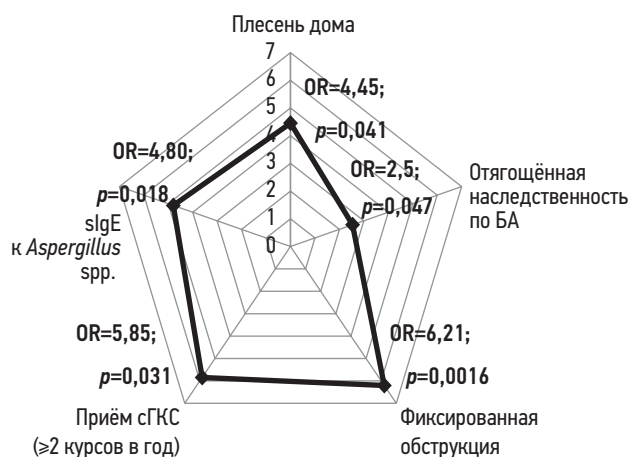


Рис. 2. Факторы риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы (по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа). БА — бронхиальная астма; сГКС — глюкокортикостероиды системного действия.

Fig. 2. Risk factors for uncontrolled course of asthma (based on the results of multivariate logistic regression analysis). БА — bronchial asthma; сГКС — glucocorticosteroids of systemic action.

Таким образом, для клинического фенотипа БА с сенсibilизацией к грибам рода *Aspergillus* характерна большая вероятность формирования тяжёлого течения заболевания с низким уровнем контроля, что диктует особый подход к назначению базисной противовоспалительной терапии и необходимость мониторинга данной категории пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Выявление slgE к *A. fumigatus* в сыворотке крови значительно понижает шансы контролируемого течения БА.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты, полученные в ходе логистического регрессионного анализа значимых факторов, негативно влияющих на достижение контролируемого течения БА, согласуются с опубликованными данными, что сенсibilизация к плесневым термотолерантным грибам рода *Aspergillus* значимо влияет на течение БА.

Так К.Ф. Woolnough и соавт. [7] продемонстрировали высокую частоту микогенной сенсibilизации и её ассоциацию с тяжёлым течением БА в Великобритании. Установили, что 76,3% пациентов было сенсibilизировано более чем к одному грибковому аллергену, при этом сенсibilизация к *A. fumigatus* коррелировала с более низким показателем ОФВ₁. Было отмечено, что уровень slgE к плесневым грибам, в частности *A. fumigatus*, но не уровень общего IgE, взаимосвязан с фиксированной обструкцией воздушного потока и рядом аномалий на компьютерной томографии лёгких при умеренной и тяжёлой астме. Учитывая, что выявление slgE к *A. fumigatus* является фактором

риска развития деструктивных изменений лёгких, авторы делают вывод о необходимости целенаправленного исключения микогенной аллергии у всех пациентов с БА [7].

Американские исследователи провели тестирование уровней slgE у 307 пациентов с БА. Грибковую сенсibilизацию установили в 17,3% случаев, негрибковую — в 38,1%, сенсibilизации не было у 44,6% обследованных больных. S.K. Medrek и соавт. [8] подчёркивают, что пациентам с грибковой сенсibilизацией чаще требовались госпитализация в отделение интенсивной терапии и искусственная вентиляция лёгких, чем пациентам без сенсibilизации или негрибковой сенсibilизацией.

Схожие результаты продемонстрированы в исследованиях, основанных на показателях кожного тестирования с наиболее распространёнными аэроаллергенами. Так, в работе V. Maurya и соавт. [9] положительная кожная проба на антигены *A. fumigatus* была выявлена у 28,5% обследованных пациентов с БА. Для астмы с микогенной сенсibilизацией были характерны значимо более высокие показатели продолжительности заболевания, количества эозинофилов периферической крови, уровня общего IgE и более частое использование системных глюкокортикоидов в год [9].

В исследовании K.J. Goh и соавт. [10] показана высокая распространённость аллергической сенсibilизации в многоэтнической азиатской когорте больных тяжёлой БА. На основании данных кожных прик-тестов, распространённость специфической сенсibilизации к *Aspergillus* spp. составила 11,7%, при этом именно сенсibilизация к *Aspergillus* spp., но не к другим аллергенам, была независимо связана с более низкой функцией лёгких и частыми обострениями [10].

Результаты недавнего клинического масштабного исследования, опубликованные в 2021 году, также свидетельствуют о важной роли грибковой сенсibilизации в патогенезе БА и аллергического ринита у взрослого населения Юго-Восточной Азии. Установлено, что сенсibilизация к *Aspergillus* spp. была наиболее распространённой грибковой сенсibilизацией, при этом 23,6% обследованных пациентов имели сенсibilизацию 3-го класса и выше к данному аллергену. Увеличение титра slgE к *Aspergillus* spp. также коррелировало с повышенным риском и симптомами аллергического ринита [11].

Таким образом, данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают концепцию о клиническом фенотипе БА с сенсibilизацией к грибам рода *Aspergillus*, который характеризуется большей вероятностью формирования тяжёлой неконтролируемой астмы, что влияет на выбор терапевтической стратегии. Важно отметить, что у данной категории пациентов необходимо также учитывать возможность развития аллергического бронхолёгочного аспергиллёза.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения⁷, самые значимые факторы риска развития астмы

⁷ World Health Organization [интернет]. Asthma. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.

представляют собой сочетание генетической предрасположенности и воздействия окружающей среды, а именно вдыхания различных веществ, что может вызывать аллергические реакции или раздражать дыхательные пути. Сенсibilизацию к аэроаллергенам регистрируют более чем у 80% детей и подростков и у 60% взрослых пациентов с БА [12].

В современных отечественных и международных согласительных документах отражена необходимость установления сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам при обследовании пациентов с БА^{8,9}. Для специфической аллергодиагностики продолжают использовать тесты как *in vivo*, так и *in vitro*. В определённых ситуациях лабораторные методы имеют ряд преимуществ по сравнению с кожными пробами. Так, с 2021 года в Российской Федерации приостановлено производство водно-солевых аллергенов для проведения кожного тестирования с бытовыми аллергенами, что ограничило использование данного метода для аллергообследования.

Определение sIgE в сыворотке крови безопасно для пациента, отсутствует необходимость отмены антигистаминных препаратов во время диагностики, а также есть возможность получения количественных результатов. Следует помнить, что результаты аллергообследования необходимо интерпретировать в контексте клинической картины, возраста пациента и воздействия соответствующих аллергенов.

Особое внимание эксперты GINA и Европейского респираторного общества / Американского торакального общества (ERS/ATS) уделяют выявлению sIgE у пациентов с тяжёлой БА, особенно если определение уровней sIgE к причинно-значимым аллергенам не проведено на предыдущих этапах фенотипирования заболевания [6].

Несмотря на то, что взаимосвязи сенсibilизации к аэроаллергенам и обострений астмы известны, специфическое аллергологическое обследование как в России, так и других странах выполняют не всем пациентам с БА. Крупномасштабный анализ базы данных, которая включала 207 557 пациентов в Великобритании, показал, что большое число пациентов с потенциально тяжёлой астмой (16 409, или 8%) остались недооценёнными на первичном этапе медико-санитарной помощи [13]. В 2021 году опубликованы результаты исследования ERS/EAACI, которое показало, что врачи-пульмонологи и врачи общей практики значительно реже верифицируют аллергическую астму, чем аллергологи [14]. Следует также помнить, что аллергия может играть важную роль, особенно в детском возрасте, когда ранняя атопическая сенсibilизация имеет решающее значение для определения тяжести заболевания.

В настоящее время определение уровней sIgE эксперты рекомендуют пациентам из групп высокого риска.

Особое внимание необходимо уделять детям дошкольного и школьного возраста, пациентам с персистирующей или трудно поддающейся контролю астмой, пациентам, нуждающимся в пероральных или высоких дозах ингаляционных глюкокортикоидов, а также потенциальным кандидатам на биологическую и аллергенспецифическую иммунотерапию [6].

В нашем исследовании определение sIgE в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием тест-системы «АллергоИФА-специфические IgE» и биотинилированных аллергенов производства ООО «Компания Алкор Био» (Россия). В наборе «АллергоИФА-специфические IgE» реализован двухстадийный «capture»-вариант ИФА, в котором используется твёрдая фаза с адсорбированными высокоспецифичными моноклональными антителами к IgE и жидкие биотинилированные аллергены. На первой стадии анализа в лунки планшета вносят исследуемые образцы и аллергены с биотиновой меткой. Жидкая форма аллергенов позволяет свободно выбирать их индивидуально для каждого конкретного пациента. Во время инкубации Fc-фрагменты молекул IgE сыворотки пациента связываются с Fab-фрагментами моноклональных антител к IgE, сорбированных в лунке, а биотинилированный аллерген — с Fab-фрагментами IgE-антител, специфичных к данному аллергену. Создание иммуносорбента на основе антител к IgE обуславливает высокую специфичность анализа, так как исключает перекрёстные реакции с иммуноглобулинами других классов (IgG, IgA, IgM, IgD) и влияние других неспецифических факторов, присутствующих в сыворотке крови и нередко сказывающихся на результате при проведении обычного непрямого метода ИФА. На второй стадии в лунки вносят конъюгат стрептавидин-пероксидазы. Во время второй инкубации биотиновая метка аллергена ковалентно связывается с четырьмя молекулами стрептавидин-пероксидазы, что приводит к увеличению участков связывания и, как следствие, усилению сигнала, т.е. значительному (до 0,15 МЕ/мл) повышению чувствительности теста. Таким образом, реализованный в тест-системе «capture»-вариант ИФА делает анализ высокоинформативным^{10, 11}.

Полученные в ходе нашей работы результаты по частоте сенсibilизации к наиболее распространённым аэроаллергенам у пациентов с тяжёлой БА согласуются с данными других авторов: наиболее частым бытовым аллергеном оказалась домашняя пыль (66,3%). Известно,

¹⁰ Инструкция по применению набора реагентов для количественного иммуноферментного определения аллергенспецифических IgE в сыворотке крови человека («АллергоИФА-специфические IgE»). Утв. Приказом Росздравнадзора от 26.10.2011 № 6952-Пр/11. Режим доступа: <https://www.alkorbio.ru/userfiles/Katalog032023web.pdf>.

¹¹ Набор реагентов для количественного иммуноферментного определения аллергенспецифических IgE в сыворотке крови человека («АллергоИФА-специфических IgE») по ТУ 9398-207-98539446-2011. Рег. удостоверение на медицинское изделие № ФСР 2011/12177 от 01.04.2020. Режим доступа: https://docs.nevacert.ru/files/med_reestr_v2/42063_scan.pdf.

⁸ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 [интернет]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

⁹ Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» [интернет]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2.

что у большинства пациентов с atopической БА в роли главных этиологических факторов выступают клещи-пироглифиды (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*) — основные сенсибилизирующие компоненты домашней пыли. Частота сенсибилизации в разных популяциях варьирует в широких пределах — от 35 до 86%. Аналогичные результаты демонстрируют отечественные исследования: частота клещевой сенсибилизации у взрослых пациентов с БА составляет 53–84% [2].

Проведённое исследование демонстрирует, что большое значение для пациентов с atopической БА имеют также аллергены домашних животных, в частности собак и кошек. Эпидермальная аллергия в нашей стране является достаточно распространённой, и в зависимости от региона, возраста пациентов и методов диагностики её частота составляет от 22 до 58% [2].

Анализируя данные о пыльцевой аллергии, многие исследователи подчёркивают, что основное значение имеют ветроопыляемые растения. Среди пыльцевых аллергенов по частоте сенсибилизации доминируют деревья, среди которых наибольшей аллергенной активностью в средней полосе России обладает пыльца берёзы. В ходе нашего исследования пыльцевую сенсибилизацию установили в 53,4% случаев.

Несомненный интерес представляют данные о частоте сенсибилизации к грибам рода *Aspergillus*, которая в нашем исследовании составила 34,7%. Следует отметить, что данные исследований, направленных на изучение спектра аллергенов у больных БА, характеризуются широким расхождением по частоте микогенной сенсибилизации. Такие результаты, вероятно, можно объяснить различными методологическими подходами, а именно использованием прик-тестов или определением IgE к различным грибковым аллергенам. Кроме того, в исследованиях могут быть включены группы больных БА, различные по фенотипу и степени тяжести. По данным разных авторов, частота микогенной сенсибилизации у пациентов с БА составляет 7–20%, с тяжёлой БА — 35–75%, с жизнеугрожающей БА — 54–91% [15–17].

Ограничения исследования

Полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутый в последнее время прогресс в лечении БА, изучение факторов, способных влиять на контроль и развитие тяжёлого течения заболевания, остаётся одной из самых обсуждаемых проблем современной медицины. Основу патогенеза БА составляет доминирование Т2-воспаления в дыхательных путях,

важным диагностическим биомаркером которого являются IgE в сыворотке крови. Наличие IgE к *A. fumigatus* в сыворотке крови понижает шансы контролируемого течения тяжёлой БА в 8 раз. Кроме того, наиболее значимыми факторами риска неконтролируемого течения БА были фиксированная обструкция дыхательных путей, приём кортикостероидов системного действия, отягощённая наследственность по астме, контакт с плесневыми грибами в помещениях.

Учитывая тяжёлое течение БА с микогенной сенсибилизацией и возможность формирования аллергического бронхолёгочного аспергиллёза, необходимо включать *Aspergillus* spp. в список тестируемых аллергенов при обследовании всех больных с бронхообструктивным синдромом. Своевременное выявление сенсибилизации к *Aspergillus* spp. у пациентов с БА будет способствовать назначению адекватных лечебных и профилактических мероприятий.

Включение определения IgE к аэроаллергенам в стратегию ведения пациентов с БА позволит получить объективную информацию о конкретных причинно-значимых аллергенах и поможет в составлении индивидуального плана лечения, что сделает взаимодействие врача и пациента более эффективным. Использование результатов тестов для прогнозирования течения заболевания будет способствовать снижению количества дней нетрудоспособности и госпитализаций из-за обострений БА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Я.И. Козлова — формирование концептуальной идеи, формирование группы пациентов с бронхиальной астмой и обследование, проведение аналитической оценки результатов, полученных в ходе исследования, написание текста и редактирование статьи; Н.Ю. Васильев — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова — выполнение лабораторного обследования, написание текста и редактирование статьи; Н.В. Васильева — редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Ya.I. Kozlova — idea creation, formation of a group of patients with asthma and patient examination,

analytical evaluation of the results obtained during the study, writing the text, and editing the article; N.Yu. Vasiliev — literature review, collection, and analysis of literary sources, writing the text of the article; E.V. Frolova, A.E. Uchevatkina, L.V. Filippova — laboratory examination, writing the text and editing the article; N.V. Vasilyeva — editing an article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Res J.* 2014. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
2. Ненашева Н.М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллергенспецифической иммунотерапии // *Российский аллергологический журнал.* 2015. Т. 12, № 6. С. 54–67. doi: 10.36691/RJA391
3. Мачарадзе Д.Ш. Некоторые особенности распространённости респираторной аллергии на юге России // *Российский аллергологический журнал.* 2019. Т. 16, № 1. С. 23–29. doi: 10.36691/RJA17
4. Xie Z.J., Guan K., Yin J. Advances in the clinical and mechanism research of pollen induced seasonal allergic asthma // *Am J Clin Exp Immunol.* 2019. Vol. 8, N 1. P. 1–8.
5. Denning D.W., O'Driscoll B.R., Hogaboam C.M., et al. The link between fungi and severe asthma: A summary of the evidence // *Eur Respir J.* 2006. Vol. 27, N 3. P. 615–626. doi: 10.1183/09031936.06.00074705
6. Demoly P., Liu A.H., Rodriguez D.R., et al. Pragmatic primary practice approach to using specific IgE in allergy testing in asthma diagnosis, management, and referral // *J Asthma Allergy.* 2022. Vol. 15. P. 1069–1080. doi: 10.2147/JAA.S362588
7. Woolnough K.F., Richardson M., Newby C., et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma // *Clin Exp Allergy.* 2017. Vol. 47, N 1. P. 48–56. doi: 10.1111/cea.12848
8. Medrek S.K., Kao C.C., Yang D.H., et al. Fungal sensitization is associated with increased risk of life-threatening asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5, N 4. P. 1025–1031.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.015
9. Maurya V., Gugnani H.C., Sarma P.U., et al. Sensitization to Aspergillus antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma // *Chest.* 2005. Vol. 127, N 4. P. 1252–1259. doi: 10.1378/chest.127.4.1252
10. Goh K.J., Yii A.C., Lapperre T.S., et al. Sensitization to Aspergillus species is associated with frequent exacerbations in severe asthma // *J Asthma Allergy.* 2017. Vol. 10. P. 131–140. doi: 10.2147/JAA.S130459
11. Sio Y.Y., Pang S.L., Say Y.H., et al. Sensitization to airborne fungal allergens associates with asthma and allergic rhinitis presentation and severity in the singaporean/malaysian population // *Mycopathologia.* 2021. Vol. 186, N 5. P. 583–588. doi: 10.1007/s11046-021-00532-6
12. Liu A., Luskin A., Brown R., et al. The practical application of allergic trigger management to improve asthma outcomes: Step 1: Identify patients with allergic components of asthma // *Pediatrics News.* [Internet]. 2018. P. S5–S13. Режим доступа: https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2018/pn_thermofisher0918_low_res.pdf. Дата обращения: 10.07.2023.
13. Ryan D., Heatley H., Heaney L.G., et al. Potential severe asthma hidden in UK primary care // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 9, N 4. P. 1612–1623. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.053
14. Mathioudakis A.G., Tsilochristou O., Adcock I.M., et al. ERS/EAACI statement on adherence to international adult asthma guidelines // *Eur Respir Rev.* 2021. Vol. 30, N 161. P. 161. doi: 10.1183/16000617.0132-2021
15. Larenas-Linnemann D., Baxi S., Phipatanakul W. Environmental Allergens Workgroup. Clinical evaluation and management of patients with suspected fungus sensitivity // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016. Vol. 4, N 3. P. 405–414. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.015
16. Black P.N., Udy A.A., Brodie S.M. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma // *Allergy.* 2000. Vol. 55, N 5. P. 501–504. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x
17. Vicencio A.G., Santiago M.T., Tsirilakis K., et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity // *Pediatr Pulmonol.* 2014. Vol. 49, N 1. P. 8–14. doi: 10.1002/ppul.22779

REFERENCES

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Res J.* 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
2. Nenasheva NM. Atopic asthma: the role of allergen-specific immunotherapy. *Russ J Allergy.* 2015;12(6):54–67. (In Russ). doi: 10.36691/RJA391
3. Macharadze DSh. Some features of the prevalence of respiratory allergies in the south of Russia. *Russ J Allergy.* 2019;16(1):23–29. (In Russ). doi: 10.36691/RJA17
4. Xie ZJ, Guan K, Yin J. Advances in the clinical and mechanism research of pollen induced seasonal allergic asthma. *Am J Clin Exp Immunol.* 2019;8(1):1–8.
5. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: A summary of the evidence. *Eur Respir J.* 2006;27(3):615–626. doi: 10.1183/09031936.06.00074705
6. Demoly P, Liu AH, Rodriguez DR, et al. A pragmatic primary practice approach to using specific IgE in allergy testing in asthma diagnosis, management, and referral. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1069–1080. doi: 10.2147/JAA.S362588
7. Woolnough KF, Richardson M, Newby C, et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):48–56. doi: 10.1111/cea.12848
8. Medrek SK, Kao CC, Yang DH, et al. Fungal sensitization is associated with increased risk of life-threatening asthma.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):1025–1031.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.015

9. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, et al. Sensitization to Aspergillus antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest.* 2005;127(4):1252–1259. doi: 10.1378/chest.127.4.1252

10. Goh KJ, Yii AC, Lapperre TS, et al. Sensitization to Aspergillus species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy.* 2017;10:131–140. doi: 10.2147/JAA.S130459

11. Sio YY, Pang SL, Say YH, et al. Sensitization to airborne fungal allergens associates with asthma and allergic rhinitis presentation and severity in the singaporean/malaysian population. *Mycopathologia.* 2021;186(5):583–588. doi: 10.1007/s11046-021-00532-6

12. Liu A, Luskin A, Brown R, et al. The practical application of allergic trigger management to improve asthma outcomes: Step 1: Identify patients with allergic components of asthma. *Pediatrics News.* [Internet]. 2018;S5–S13. Available from: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/>

September-2018/pn_thermofisher0918_low_res.pdf. Accessed: 10.07.2023.

13. Ryan D, Heatley H, Heaney LG, et al. Potential severe asthma hidden in UK primary care. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;9(4):1612–1623. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.053

14. Mathioudakis AG, Tsilochristou O, Adcock IM, et al. ERS/EAAACI statement on adherence to international adult asthma guidelines. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):161. doi: 10.1183/16000617.0132-2021

15. Larenas-Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W. Environmental Allergens Workgroup. Clinical evaluation and management of patients with suspected fungus sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):405–414. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.015

16. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy.* 2000;55(5):501–504. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x

17. Vicencio AG, Santiago MT, Tsirilakis K, et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(1):8–14. doi: 10.1002/ppul.22779

ОБ АВТОРАХ

* **Козлова Яна Игоревна**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 195015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: 0000-0002-4602-2438;
eLibrary SPIN: 5842-6039;
e-mail: kozlova510@mail.ru

Васильев Николай Юрьевич;
ORCID: 0000-0003-0793-2831;
eLibrary SPIN: 2150-3380;
e-mail: wwjd2000@mail.ru

Фролова Екатерина Васильевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-7696-2236;
eLibrary SPIN: 9904-8776;
e-mail: ekaterina.frolova@szgmu.ru

Учеваткина Александра Евгеньевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6688-7781;
eLibrary SPIN: 3001-4022;
e-mail: a.uchevatkina@szgmu.ru

Филиппова Лариса Вячеславовна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4167-7440;
eLibrary SPIN: 6810-0871;
e-mail: larisa.filippova@szgmu.ru

Васильева Наталья Всеволодовна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3693-5468;
eLibrary SPIN: 3829-4370;
e-mail: mycobiota@szgmu.ru

AUTHORS' INFO

* **Yana I. Kozlova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 41 Kirochnaya street, 191015 Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0002-4602-2438;
eLibrary SPIN: 5842-6039;
e-mail: kozlova510@mail.ru

Nikolay Y. Vasiliev;
ORCID: 0000-0003-0793-2831;
eLibrary SPIN: 2150-3380;
e-mail: wwjd2000@mail.ru

Ekaterina V. Frolova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-7696-2236;
eLibrary SPIN: 9904-8776;
e-mail: ekaterina.frolova@szgmu.ru

Alexandra E. Uchevatkina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-6688-7781;
eLibrary SPIN: 3001-4022;
e-mail: a.uchevatkina@szgmu.ru

Larisa V. Filippova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-4167-7440;
eLibrary SPIN: 6810-0871;
e-mail: larisa.filippova@szgmu.ru

Natalya V. Vasilyeva, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: 0000-0003-3693-5468;
eLibrary SPIN: 3829-4370;
e-mail: mycobiota@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author