

УДК 616.248

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Я.И. Козлова, А.В. Соболев, Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова, О.В. Аак, О.А. Шурпицкая, Н.Н. Климко

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: *Aspergillus spp.*, *Aspergillus fumigatus*, аллергический бронхолегочный аспергиллез, бронхиальная астма, иммунологические характеристики, итраконазол

Цель. Определить частоту развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой и изучить динамику иммунологических показателей у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом на фоне применения антимикотической терапии.

Материалы и методы. При обследовании 176 больных бронхиальной астмой выделена группа пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. Проведено аллергологическое (кожные тесты с грибковыми аллергенами, уровень общего IgE, аллерген-специфических IgE к грибковым аллергенам), иммунологическое (IFN- γ , IL-10) и микологическое (микроскопия и посев респираторных биосубстратов) обследование. По показаниям выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки.

Результаты. У больных бронхиальной астмой частота сенсибилизации к *Aspergillus spp.* составила 27%, аллергического бронхолегочного аспергиллеза — 4%. Установлена повышенная активность Т-хелперов 2-го типа у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (n=7). После применения итраконазола в течение 24 нед снизился уровень общего IgE (p=0,04), нормализовалось соотношение спонтанной и индуцированной продукции IFN- γ . Отмечено снижение абсолютного числа эозинофилов у 4 (80%) пациентов, ослабление продукции аллерген-специфического IgE к *Aspergillus spp.* у 3 (60%) больных.

Заключение. Всем больным тяжелой бронхиальной астмой показано дополнительное аллергологическое и микологическое обследование для выявления аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Применение итраконазола с целью снижения грибковой нагрузки и восстановления Th2/Th1-дисбаланса эффективно у больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом.

Микроскопические грибы (микромитеты) чрезвычайно широко распространены в окружающей среде. *Aspergillus spp.* — один из основных плесневых грибов, который может быть источником аллергенов как в открытом воздухе современных городов, так и внутри жилых и производственных помещений. Споры *Aspergillus fumigatus* очень малы, имеют диаметр 3–5 мкм и могут поэтому глубоко проникать в респираторный тракт и колонизировать дыхательные пути [1]. Попадая в бронхиальное дерево, конидии грибов активируют иммунный ответ

и вызывают воспалительное повреждение тканей, в результате чего могут формироваться бронхоэктазы и фиброз. Клинические проявления гиперчувствительности к *Aspergillus spp.* у больных с атопией могут варьировать от обострений бронхиальной астмы (БА) до развития тяжелой БА с микогенной сенсибилизацией и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) [2–5]. Кроме того, при вдыхании большого количества грибковых спор возможно поражение не только легких, но и придаточных пазух носа с формированием аллергического аспергиллезного синусита [6]. Наиболее часто АБЛА осложняет течение БА и муковисцидоза. Для больных этих групп характерны нарушения защитных механизмов слизистых оболочек дыхательных путей, в том числе дефекты мукоцилиарного клиренса

Адрес для корреспонденции

Я.И. Козлова

E-mail: kozlova510@mail.ru

и функции эпителиальных клеток [7]. Все это облегчает колонизацию дыхательных путей грибковыми спорами. Для АБЛА характерны разнообразные клинические и рентгенологические проявления, которые обычно сопровождаются неконтролируемой БА, рецидивирующими легочными инфильтратами, бронхоэктазами и прогрессирующей дыхательной недостаточностью [8, 9].

АБЛА был впервые описан Hinson и соавт. в 1952 г. С тех пор выявление случаев АБЛА возрастает с каждым годом во всех странах. Кроме того, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой частоте микогенной сенсibilизации у больных БА. По данным Agarwal и соавт., которые провели мета-анализ 21 исследования, у больных БА частота сенсibilизации к *Aspergillus spp.* составила 28%, а развитие АБЛА – 12,9% [10]. У больных муковисцидозом аналогичный мета-анализ 64 исследований показал, что частота сенсibilизации к *Aspergillus spp.* в этой группе больных составляет 39,1%, а развитие АБЛА – 8,9% [11]. Однако крупные популяционные исследования, оценивающие истинную распространенность АБЛА в России, отсутствуют.

Известно, что в патогенезе АБЛА принимают участие различные клетки иммунной системы, такие как дендритные клетки, тучные клетки, базофилы, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) и Т-хелперы 2-го типа (Th2). Их объединяет способность к продукции интерлейкинов (IL-4, IL-5 и IL-13), ответственных за выраженность аллергического воспалительного ответа, а именно эозинофилии, гиперпродукции слизи и переключение синтеза иммуноглобулинов на IgE-класс [1, 6]. Поэтому препаратами первой линии для лечения АБЛА являются оральные глюкокортикостероиды. Также в терапии пациентов используют антифунгальные препараты [9, 10]. Однако количество исследований эффективности применения азолов в лечении АБЛА ограничено, а влияние антимикотической терапии на иммунологические показатели пациентов требует дальнейшего изучения.

Цель работы состояла в определении частоты развития АБЛА у больных БА и изучении динамики иммунологических показателей больных АБЛА на фоне применения антимикотической терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 176 больных БА, медиана возраста – 32 года (от 23 лет до 71 года). Обследование больных включало сбор анамнестических данных (первые симптомы заболевания и время их появления, динамика развития, возможный контакт с плесневыми грибами дома или на работе, наличие аллергических реакций, наследственность по атопии, предшествующая терапия и ее эффективность и т. д.), а также оценку результатов общеклинических, лабораторных, инструментальных методов

диагностики. Для выявления АБЛА всем больным БА проводили специфическое аллергологическое обследование, которое включало кожное тестирование с 6 грибковыми аллергенами: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Candida* («Allergopharma», Германия, разрешение этического комитета СЗГМУ им. И.И. Мечникова от 24.06.2014 г.).

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень общего IgE (ООО «Полигност», Россия) и аллерген-специфических IgE (acIgE) к грибковым (панель биотинилированных аллергенов «Алкор Био», Россия) в сыворотке крови.

Микологическое исследование включало микроскопию и культуральное исследование образцов респираторных биосубстратов: мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). При подозрении на АБЛА выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

Уровень контроля симптомов и степень тяжести БА определяли в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2014). Критерием микогенной сенсibilизации считали положительный результат кожных prick-тестов и/или выявление в сыворотке крови уровня acIgE к грибковому аллергену, соответствующего классу 1 и выше [8]. Диагноз АБЛА устанавливали на основании известных критериев [12]. Контрольную группу составили 7 условно здоровых людей в возрасте от 33 до 49 лет, медиана – 43 года.

Для оценки продукции цитокинов *ex vivo* использовали цельную кровь, взятую в вакутейнеры с гепарином (20 МЕд/мл). Кровь разводили 1:5 питательной средой RPMI 1640 с добавлением L-глутамин («Биолот», Россия), 200 мкг/мл гентамицина и 10% эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», Россия). Спонтанную продукцию цитокинов определяли в супернатанте культуры клеток без добавления индукторов. Для оценки митогенин-дуцированной продукции IFN- γ инкубацию клеток крови проводили в течение 24 ч с фитогемагглютинином (ФГА) в концентрации 50 мг/мл («Sigma», США). Продукцию IFN- γ и IL-10, активированную аллергеном *A. fumigatus* («Алкор Био», Россия) в концентрации 10 мкг/мл, определяли на 6-е сутки. После окончания инкубации надосадочную жидкость аликвотировали и замораживали при -20°C до проведения анализа. Полученные супернатанты использовали для определения спонтанной и индуцированной продукции цитокинов методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем («Вектор-Бест», Россия) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с использованием программной системы Statistica 10. Данные представляли в виде

медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей, Lq и Hq). Для оценки различий между независимыми выборками применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, между зависимыми выборками использовали критерий Вилкоксона. Достоверными различиями сравниваемых параметров считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В микологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова в Санкт-Петербурге обследованы 176 больных БА. Микогенную сенсibilизацию выявили у 69 больных БА, что составило 39,2% от общего числа обследованных. Результаты аллергологического обследования сопоставимы с другими исследованиями. Самая высокая частота микогенной сенсibilизации отмечена к *Aspergillus spp.* (27%). Частота сенсibilизации к другим микромицетам составила: *Penicillium spp.* – 23%, *Alternaria spp.* – 18%, *Mucor spp.* – 12%, *Cladosporium spp.* – 12%, *Rhizopus spp.* – 2%.

Далее у больных БА с микогенной сенсibilизацией проанализировали уровень общего IgE, который является важным показателем для диагностики и мониторинга течения АБЛА. Были выделены больные БА с микогенной сенсibilизацией, которые имели высокий уровень общего IgE (≥ 1000 МЕд/мл) и характерную клиническую картину заболевания. А именно, несмотря на проведение стандартной противоастматической терапии, пациенты предъявляли жалобы на приступообразный кашель с отделением желто-коричневой мокроты, одышку, субфебрильную температуру. Именно эти особенности течения заболевания могут свидетельствовать о наличии АБЛА, который должен быть подтвержден результатами дальнейшего обследования. Провели посев респираторных биосубстратов и выполнили КТ органов грудной клетки. На основании результатов углубленного микологического и рентгенологического обследования выявили 7 больных АБЛА в возрасте от 29 до 78 лет (медиана – 38 лет). Таким образом, частота развития АБЛА у больных БА в нашем исследовании составила 4%. Исходно у всех больных рiick-тест с *A. fumigatus* был положительный, в сыворотке крови выявлен повышенный уровень асIgE к *A. fumigatus* (Me 6,47 (4,14÷17,96) МЕд/мл). Признано, что во время обострения АБЛА уровень общего IgE может достигать чрезвычайно высоких значений, отражая продолжительную аллергенную стимуляцию гуморального иммунного ответа [6, 9, 10, 12]. У больных, включенных в исследование, установлено значительное повышение уровня общего IgE (Me 963 (956÷1691) МЕд/мл). Рост грибов рода *Aspergillus* при культуральном исследовании мокроты является вспомогательным, но не диагностическим маркером АБЛА. Это связано с тем, что *Aspergillus spp.* выявляют в биосубстратах

больных и при других легочных заболеваниях в связи с широким распространением плесневых микромицетов в окружающей среде [10]. У обследованных пациентов при культуральном исследовании мокроты и/или бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) у 5 (71%) больных выявляли рост *A. fumigatus*, у 2 (29%) – *A. niger*. Рентгенологические признаки являются важным диагностическим критерием АБЛА. На КТ органов грудной клетки при АБЛА обычно выявляют «летучие инфильтраты», бронхоэктазы, слизистые пробки, мозаичные изменения рисунка, центрoлобулярные узелки, помутнения в виде «дерева в почках» и плеврoлегочный фиброз [9, 12]. В анализируемых случаях, по данным КТ органов грудной клетки, у 4 (67%) больных обнаружена очаговая и сегментарная инфильтрация легких (рис. 1), у 3 (50%) – бронхоэктазы (рис. 2).

Известно, что реакция иммунной системы на конидии и гифы плесневых микромицетов начинается с распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) клетками врожденного иммунитета. Основными PAMPs клеточной стенки *A. fumigatus* являются β -глюкан, хитин, галактоманнан и галактозаминогалактан [13, 14]. Микромицеты распознаются клетками врожденной иммунной системы посредством паттерн-распознающих рецепторов (PRRs), таких как Toll-подобные рецепторы (TLRs), лектиновые рецепторы C-типа (CLRs) и NOD-рецепторы (*Nucleotide Oligomerization Domain* – домен олигомеризации нуклеотидов) [15]. Связывание *Aspergillus spp.* с PRRs активирует внутриклеточные сигнальные пути дендритных клеток, что приводит к выработке хемокинов и цитокинов, ответственных за формирование различных типов адаптивного иммунного ответа. Преимущественная

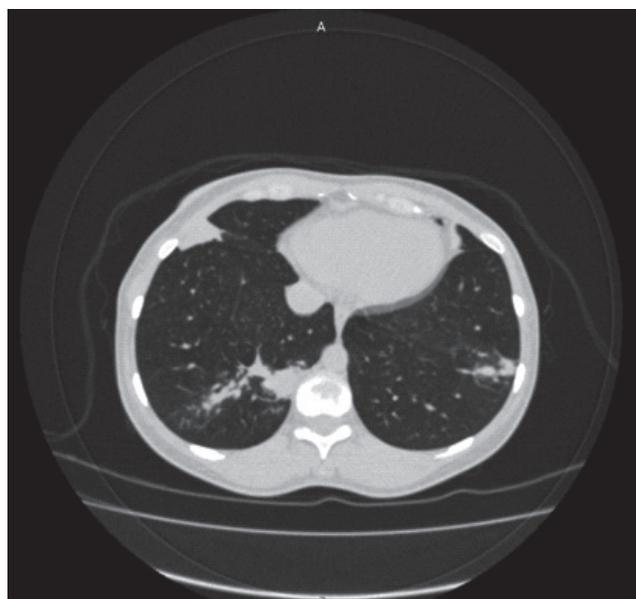


Рис. 1. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Инфильтративные изменения в правом и левом легком

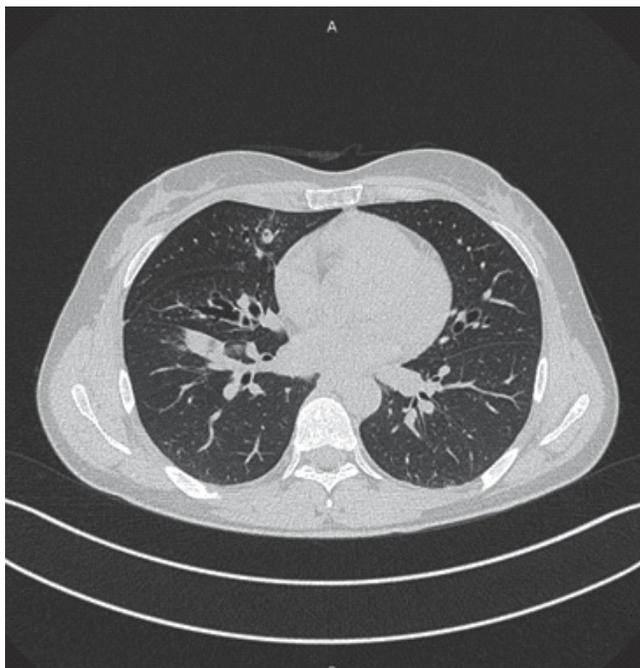


Рис. 2. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Бронхоэктазы правого и левого легкого

активация Th1 определяет развитие клеточного иммунного ответа, эффекторными клетками которого являются макрофаги и нейтрофилы, способные фагоцитировать и разрушать клетки *A. fumigatus*. Напротив, в основе патогенеза АБЛА лежит аллергический воспалительный ответ, обусловленный сдвигом иммунного ответа по Th2-типу. Кроме того, получены данные, что конидии *Aspergillus spp.* обладают уникальными свойствами в усилении активности ILC2 и Th2 к выработке IL-4, IL-5 и IL-13. Именно эти цитокины отвечают за выраженность аллергического воспалительного ответа, а именно эозинофилию, гиперпродукцию слизи и переключение синтеза иммуноглобулинов на IgE, а также снижение продукции IFN- γ Th1-клетками. Таким образом, считают, что сенсibilизация к *Aspergillus spp.* у пациентов с БА существенно усугубляет

дисбаланс Th2/Th1 и поддерживает хроническое аллергическое воспаление при АБЛА [16, 17]. Следовательно, необходимо было оценить особенности цитокинового профиля у больных АБЛА при стимуляции клеток крови аллергеном *A. fumigatus*. При этом надо учитывать, что спонтанная продукция медиаторов свидетельствует о состоянии клеток иммунной системы *ex vivo*, в то время как индуцированная выработка цитокинов позволяет оценить функциональные резервные возможности клеток. Результаты определения иммунологических параметров представлены в табл. 1. Не установлено достоверных различий в способности клеток к спонтанной продукции IFN- γ и IL-10 у больных АБЛА по сравнению с условно здоровыми лицами. Стимуляция клеток крови аллергеном *A. fumigatus* течение 6 сут выявила различия в цитокиновом профиле. В контрольной группе грибковый аллерген стимулировал лимфоциты к продукции IFN- γ , но не к выработке IL-10. Медиана индекса соотношения индуцированной продукции IFN- γ /IL-10 (ИС IFN- γ /IL-10) равнялась 1,64. Полученные данные совпадают с результатами других авторов, которые установили, что у здоровых людей чаще выявляются *Aspergillus*-специфичные клоны Т-лимфоцитов, вырабатывающие IFN- γ и редко секретирующие IL-4, IL-17 и IL-10 [18]. В нашем исследовании у больных АБЛА антиген-специфическая стимуляция выявила достоверно более высокую продукцию клетками крови IL-10 по сравнению со значениями в группе контроля и снижение в 3,72 раза ИС IFN- γ /IL-10. На основании полученных данных можно предположить, что у больных АБЛА усилена активность антиген-индуцированных регуляторных Т-лимфоцитов, что свидетельствует о включении механизмов ограничения воспалительного процесса. Однако высокие урны асIgE к *A. fumigatus* свидетельствуют о том, что противовоспалительный цитокин IL-10 преимущественно подавляет продукцию IFN- γ , и это способствует преобладанию Th2-типа иммунного ответа у больных АБЛА.

Таблица 1. Показатели спонтанной и антиген-активированной продукции цитокинов у больных АБЛА

Показатели	IFN- γ (пг/мл)		IL-10 (пг/мл)		ИС IFN- γ /IL-10
	Спонтанная	Индукцированная <i>A. fumigatus</i>	Спонтанная	Индукцированная <i>A. fumigatus</i>	
Больные АБЛА (n=7)	7,2 (3,5÷22,0)	27 (16,4÷59,0) **0,043	21,6 (15,7÷32)	72,2 (44,8÷108,2) *0,015; **0,012	0,44 (0,29÷0,74) *0,032
Контрольная группа (n=7)	20 (18÷24)	55 (40÷55)	20 (14÷45)	17 (8÷45)	1,64 (1,18÷5,00)

Примечание. Представлены медианные значения с интерквартильным размахом 25÷75% – Me (Lq-Hq), стимуляция 6 сут; * достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой; ** достоверность различий между спонтанной и индуцированной продукцией цитокинов.

В настоящее время целями терапии АБЛА являются достижение контроля над астмой, профилактика и лечение обострений, предупреждение развития бронхоэктазов и хронического аспергиллеза легких. В качестве противовоспалительной терапии используют системные глюкокортикостероиды, а для уменьшения грибковой нагрузки в дыхательных путях — антимикотические препараты [9, 10]. Назначение специфических антимикотических препаратов при АБЛА позволяет ослабить иммунный ответ в связи с уменьшением антигенной стимуляции и таким образом избежать или снизить потребность в стероидной терапии [5, 6]. В ходе исследования больным АБЛА проведено лечение итраконазолом в дозе 400 мг в сутки. У всех больных после 24 нед терапии отмечен выраженный клинический эффект: уменьшение одышки и кашля, улучшение показателей функции внешнего дыхания, положительная динамика на КТ органов грудной клетки. Все больные переносили препарат хорошо, нежелательных явлений не было. Изменения иммунологических показателей на фоне проведения антимикотической терапии проанализировали у 5 больных АБЛА. Результаты представлены в табл. 2. Следует помнить, что целью терапии является не нормализация уровня общего IgE, а его снижение на 25–50%, ассоциированное с улучшением клинико-рентгенологических данных [12]. При повторном обследовании через 24 нед у всех больных отмечено статистически значимое снижение уровня общего IgE ($p=0,04$). Установлено снижение абсолютного числа эозинофилов у 4 (80%) пациентов и ослабление продукции асIgE у 3 (60%) больных. Нормализовалось соотношение спонтанной и индуцированной выработки IFN- γ у всех обследованных больных.

Результаты нашего исследования совпадают с мнением многих авторов о том, что стратегия лечения АБЛА, которая включает не только глюкокортикостероиды, но и специфические антифунгальные

препараты, наиболее эффективна. Применение итраконазола при АБЛА позволяет ослабить иммунный ответ в связи с уменьшением антигенной стимуляции, способствует восстановлению Th2/Th1-дисбаланса, вызванного *Aspergillus spp.*, и в ряде случаев дает возможность избежать или снизить потребность в стероидной терапии.

Во многих странах, в том числе и в России, АБЛА часто не распознают вовремя. Поэтому очень важно, чтобы врачи разных специальностей помнили о возможности развития АБЛА у больных из групп риска. Сочетание характерных анамнестических данных и терапевтически резистентной БА должно стать основанием для направления больных в специализированные микологические и аллергологические клиники. В нашем исследовании установлено, что у всех больных АБЛА, включенных в исследование, выявлены плесневые грибы *Aspergillus spp.* в респираторных биосубстратах, существенно усилена активность Th2-типа, которую мы оценивали по уровням общего IgE, асIgE, числу эозинофилов и значениям ИС IFN- γ /IL-10 в ответ на стимуляцию клеток крови аллергеном *A. fumigatus*.

Тенденция к нормализации иммунологического профиля больных на фоне клинических признаков улучшения состояния свидетельствует об успешном использовании антимикотической терапии у данной категории больных. Адекватная противовоспалительная и антимикотическая терапия способствует предотвращению прогрессирования этого тяжелого хронического заболевания легких и профилактике инвалидизации пациентов с АБЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knutsen A.P., Slavin R.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. Clin. Dev. Immunol. 2011, p. 843-863. Doi: 10.1155/2011/843763.
2. Denning D.W., O'Driscoll B.R., Hogaboam C.M. et al. The link between fungi and asthma: A summary of the evidence. Eur. Respir. J. 2006, v. 27, p. 615-626.

Таблица 2. Динамика иммунологических показателей у больных АБЛА на фоне проведения антимикотической терапии

Пациенты / Показатели	1							2							p
	1	2	3	4	5	Me	Lq-Hq	1	2	3	4	5	Me	Lq-Hq	
Лейкоциты абс., $\times 10^9$ /л	5,2	7,2	5,2	6,4	6,5	6,4	5,2–6,5	7,9	5,9	6,0	7,4	6,3	6,3	6,0–7,4	0,90
Лимфоциты абс., $\times 10^9$ /л	1,04	2,88	1,20	2,24	0,91	1,20	1,04–2,24	1,11	2,12	1,26	2,07	1,45	1,45	1,26–2,07	0,89
Эозинофилы абс., $\times 10^9$ /л	1,09	0,72	0,62	0,51	0,52	0,62	0,52–0,72	1,10	0,35	0,30	0,22	0,06	0,30	0,22–2,07	0,13
IgE, МЕд/мл	4650	1691	956	1014	960	1014	960–1691	723	285	205	75	57	205	75–285	0,04
асIgE Asp., МЕд/мл	6,47	17,96	18,00	1,25	4,14	6,47	4,14–17,96	10,56	14,32	15,6	1,01	4,96	10,56	4,96–14,32	0,83
IFN- γ сп., пг/мл	5	99	7	14	81	14	7,0–81,0	2	8	6	5	0	5	2,0–6,0	0,04
IFN- γ инд., пг/мл	910	1276	556	1220	659	910	659–1220	1018	2724	862	1648	1914	1648	1018–1914	0,04

Примечание: сп. — спонтанный; инд. — индуцированный.

3. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *J. Fungi*. 2016, v. 2, p. 13-18.
4. Knutsen A.P., Bush R.K., Demain J.G. et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012, v. 129, p. 280-291.
5. Козлова Я.И., Соболев А.В., Фролова Е.В., Аак О.В., Бурыгина Е.В., Клишко Н.Н. Аллергический бронхолегочный аспергиллез у больных бронхиальной астмой. *Росс. Аллергол. Журн.* 2015, № 2, с. 37-46.
6. Ashok Shah, Chandramani Paniabi. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Perplexing Clinical Entity. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016, v. 8, p. 282-297.
7. Chaudhary N., Datta K., Askin F.B. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator regulates epithelial cell response to *Aspergillus* and resultant pulmonary inflammation. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2012, v. 185, p. 301-310.
8. Denning D.W., Pashley C., Hartl D. et al. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*. 2014, v. 4, p. 14.
9. Hogan C., Denning D.W. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011, v. 32, p. 682-692.
10. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2009, v. 13, p. 936-944.
11. Maturu V.N., Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2015, v. 45, p. 1765-1778.
12. Agarwal R.A., Chakrabarti A., Shah D. 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. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013, v. 43, p. 850-873.
13. Eickmeier O., Rieber N., Eckrich J. et al. Immune response, diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung disease. *Curr. Pharm. Des.* 2013, v. 19, p. 3669-3678.
14. Beauvais A., Fontaine T., Aïmanianda V. *Aspergillus* cell wall and biofilm. *Mycopathologia*. 2014, v. 178, p. 371-377.
15. Gresnigt M.S., Netea M.G., van de Veerdonk F.L. Pattern recognition receptors and their role in invasive aspergillosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012, v. 1273, p. 60-67.
16. Chai L.Y., van de Veerdonk F., Marijnissen R.J. et al. Anti-*Aspergillus* human host defence relies on type 1 T-helper (Th1), rather than type 17 T-helper (Th17), cellular immunity. *Immunology*. 2010, v. 130, p. 46-54.
17. Bouzani M., Ok M., McCormick A. et al. Human NK cells display important antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*, which is directly mediated by IFN- γ release. *J. Immunol.* 2011, v. 187, p. 1369-1376.
18. Jolink H., Meijssen I.C., Hagedoorn R.S. et al. Characterization of the T-cell mediated immune response against the *Aspergillus fumigatus* proteins Crf1 and catalase 1 in healthy individuals. *J. Infect. Dis.* 2013, v. 208, p. 847-856.

Статья поступила 16.11.2016 г., принята к печати 05.12.2016 г.
Рекомендована к публикации Л.В. Луц

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS IN PATIENTS WITH ASTHMA: DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS DURING ANTIMYCOTIC THERAPY

Kozlova Y.I., Sobolev A.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Aak O.V., Shurpitskaya O.A., Klimko N.N.

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

Key words: *Aspergillus spp.*, *Aspergillus fumigatus*, allergic bronchopulmonary aspergillosis, asthma, immunological characteristic, itraconazole

Background. To determine the frequency of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma and to study the dynamics of immunological parameters in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis during antimycotic therapy.

Methods. During investigation of 176 patients with asthma the group of patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis was isolated. Allergological (skin tests with fungal allergens, serum total IgE, specific IgE to fungal allergens), immunological (IFN- γ , IL-10) and mycological (microscopy and culture of respiratory samples) examination was performed. Computer tomography of the chest was done when indicated.

Results. In patients with asthma frequency of sensitization to *Aspergillus spp.* was 27%, with allergic bronchopulmonary aspergillosis — 4%. The increased activity of T-helper type 2 in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis (n=7) was revealed. After itraconazole treatment during 24 weeks serum total IgE reduced (p=0,04), spontaneous and induced production of IFN- γ ratio was normalized. The reduction of the absolute number of eosinophils in 4 (80%) patients, decreased production of sIgE to *Aspergillus spp.* in 3 (60%) patients were noted.

Conclusion. All patients with severe asthma needed additional allergological and mycological examination for the detection of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Itraconazole therapy was effective, reduced fungal burden, and resulted to restoring of Th2/Th1 imbalance in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis.