УДК 616.248-02-056.3-078

КОМПОНЕНТЫ ГРИБКОВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА ISAAC

Разикова И. С.[1] [2], Айдарова Н. П.[1] [2], Низамов К. Ф. [2]

Республиканскоий специализированный научно-практический медицинский центр аллергологии и клинической иммунологии, Ташкент, Узбекистан

Ташкентский Государственный медицинский университет, кафедра аллергологии, клинической иммунологии и сестринского дела, Ташкент, Узбекистан

Аннотация: В данном исследовании изучена структура грибковой сенсибилизации у 73 взрослых пациентов (48 мужчин и 25 женщин в возрасте 18–64 лет) с бронхиальной астмой 4 ступени тяжести (БА). С использованием молекулярного биочипа ImmunoCAP ISAC проведена оценка специфических IgE к мажорным компонентам *Alternaria alternata* (Alt a 1) и *Aspergillus fumigatus* (Asp f 1).

Установлено, что у 86,3% (63 пациента) выявляется сочетанная ко-сенсибилизация Alt a 1 + Asp f 1. Данный молекулярный паттерн ассоциирован с тяжелым фенотипом заболевания и обосновывает необходимость раннего применения таргетной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма; грибковая сенсибилизация; молекулярная аллергодиагностика; Immuno CAP ISAAC; Alt a 1; Asp f 1.

COMPONENTS OF FUNGAL SENSITIZATION IN BRONCHIAL ASTHMA ACCORDING TO MULTIPLEX ISAC ANALYSIS

Abstract: An this study evaluated the pattern of fungal sensitization in 73 adult patients (48 males and 25 females, aged 18–64 years) with bronchial asthma (BA). Using the ImmunoCAP ISAC molecular biochip, specific IgE levels to the major components of *Alternaria alternata* (Alt a 1) and *Aspergillus fumigatus* (Asp f 1) were assessed.

Simultaneous co-sensitization to Alt a 1 + Asp f 1 was detected in 86.3% of cases (63 patients). This molecular profile is strongly associated with severe, difficult-to-control asthma phenotypes (SAFS) and underscores the clinical need for early targeted biological therapy.

Keywords: bronchial asthma; fungal sensitization; molecular allergy diagnostics; ImmunoCAP ISAC; Alt a 1; Asp f 1.

Введение

Бронхиальная астма (БА) остается одной из наиболее социально значимых проблем современного здравоохранения. Особую группу риска среди взрослого населения составляют пациенты с гиперчувствительностью к плесневым и дрожжеподобным грибам. Грибковая сенсибилизация выявляется у 20–40% пациентов с атопической БА и напрямую коррелирует с высокой частотой обострений, тяжелым течением заболевания, формированием фиксированной обструкции дыхательных путей и риском развития жизнеугрожающих состояний (status asthmaticus) [1, 2].

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности микогенной аллергии, что связывают с изменением климатических условий, урбанизацией, повсеместным использованием систем кондиционирования воздуха и увеличением времени, проводимого человеком внутри сырых или плохо вентилируемых помещений. Плесневые микромицеты родов Alternaria и Aspergillus признаны наиболее значимыми аэроаллергенами, способными колонизировать как внешнюю среду, так и жилые пространства.Особая опасность спор плесневых грибов заключается в их дисперсности: если пыльцевые аллергены оседают преимущественно в верхних дыхательных путях, то мелкие споры грибов (особенно Aspergillus fumigatus размером 2–3 мкм) беспрепятственно проникают в терминальные бронхиолы и альвеолы. Это запускает локальный воспалительный ответ непосредственно в нижней трети респираторного тракта, приводя к тяжелому бронхоспазму и быстрому ремоделированию бронхиальной стенки. Внедрение в клиническую практику молекулярной аллергодиагностики (компонентного анализа) позволило совершить качественный сдвиг в понимании природы микогенной гиперчувствительности. Ранее диагностика основывалась на использовании сырых экстрактов грибов, которые отличались нестабильностью состава, вариабельностью содержания отдельных белков и высокой частотой ложноположительных или ложноотрицательных результатов из-за перекрестных реакций с другими энзимами. Использование очищенных рекомбинантных и нативных мажорных молекул, таких как Alt a 1 и Asp f 1, позволяет разграничить истинную сенсибилизацию к конкретному патогену от феномена пан-аллергии, ассоциированной с перекрестно-реагирующими структурами (например, профилинами или полосатыми белками). Это открывает новые перспективы для прецизионного ведения пациентов с тяжелой астмой.

Традиционно наличие грибковой аллергосенсибилизации связывают с формированием фенотипа тяжелой астмы с грибковой сенсибилизацией (SAFS — Severe Asthma with Fungal Sensitization). Понимание точной молекулярной структуры и спектра компонентов, к которым у пациента вырабатываются специфические антитела, необходимо для прогнозирования клинического течения и персонализации лечения [2, 4].

Цель исследования: изучить молекулярный профиль грибковой сенсибилизации у взрослых пациентов с бронхиальной астмой с помощью мультиплексной технологии ImmunoCAP ISAC и оценить частоту встречаемости ключевых мажорных компонентов микромицетов.

Материалы и методы

В одномоментное клиническое исследование было включено **73 пациента** с верифицированным диагнозом «Бронхиальная астма» в сочетании с подтвержденной микогенной гиперчувствительностью.

Характеристика исследуемой группы:

- Общий объем выборки n = 73 пациента с тяжелой ступенью бронхиальной астмы.
- Гендерный состав: мужчин — **48 (65,8%)**, женщин — **25 (34,2%)**.
- Возрастной диапазон участников: от 18 до 64 лет (средний трудоспособный возраст).

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-функциональное обследование (спирометрия с бронходилатационным тестом), а также специфическая высокотехнологичная аллергологическая диагностика. Сенсибилизация к грибковым компонентам определялась

методом детекции специфических IgE с использованием мультиплексного биочипа **ImmunoCAP ISAC** (Thermo Fisher Scientific, Швеция).

В качестве основных оцениваемых маркеров анализировались мажорные молекулы: **Alt a 1** (*Alternaria alternata*) и **Asp f 1** (*Aspergillus fumigatus*). Статистическая обработка данных выполнялась с вычислением относительных частот (%).

Результаты и обсуждение

Применение компонентной биочип-технологии позволило дифференцировать молекулярный профиль сенсибилизации и выявить высокую степень ко-сенсибилизации в обследуемой выборке.

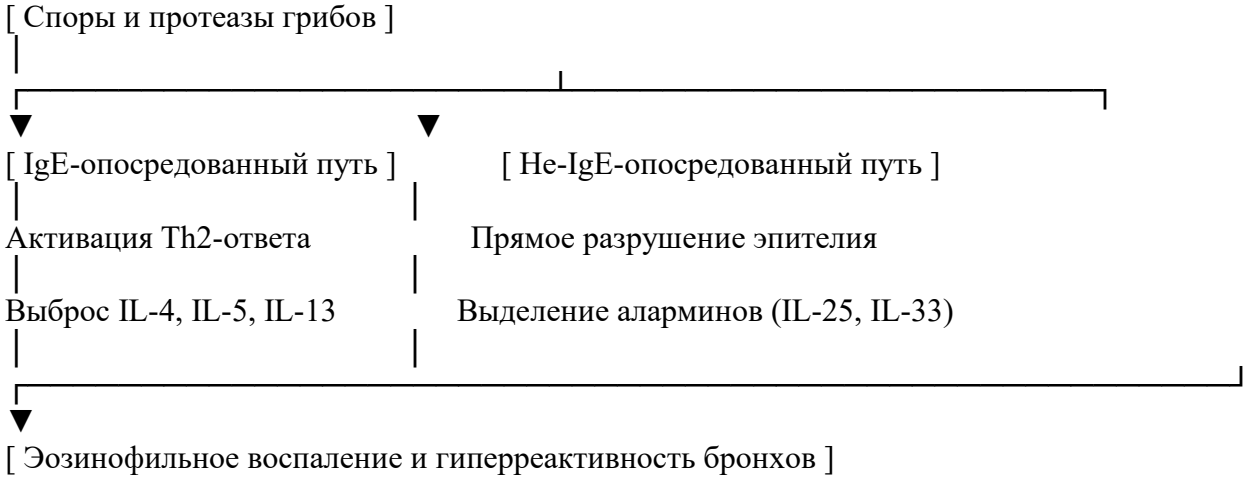
Молекулярный профиль грибковой сенсибилизации

Главным результатом исследования стало выявление одновременной гиперчувствительности к обоим ключевым мажорным компонентам плесневых грибов. У **63 пациентов (86,3%)** зарегистрированы положительные титры специфических IgE одновременно к **Alt a 1** и **Asp f 1**.

Остальные 10 пациентов (13,7%) продемонстрировали изолированную сенсибилизацию к одному из указанных компонентов либо к минорным молекулам мицелиальных грибов (таким как рибосомальные белки или протеазы).

Гендерно-возрастные особенности

Подавляющее большинство пациентов в исследуемой когорте составили мужчины — 48 человек (65,8%). В подгруппе мужчин достоверно чаще регистрировались случаи полисенсибилизации (сочетание Alt a 1 и Asp f 1), что клинически ассоциировалось с более низкими показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1 < 70% от должного) и потребностью в высоких дозах ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). У 25 обследованных женщин (34,2%) чаще наблюдался изолированный профиль сенсибилизации. Широкий возрастной охват (18–64 года) демонстрирует, что данный молекулярный профиль стабильно сохраняется у взрослых пациентов, не имея тенденции к спонтанной супрессии с возрастом [1, 2].



Обсуждение клинического значения и терапевтических стратегий

Фенотип БА, ассоциированный с сочетанной сенсибилизацией к *Alternaria alternata* (Alt a 1) и *Aspergillus fumigatus* (Asp f 1), традиционно протекает тяжело. Высокая частота ко-

сенсибилизации (86,3%) объясняет клинические трудности в достижении контроля над заболеванием.

- **Alt a 1** является маркером истинной плесневой аллергии, запускающей Th2-ответ через ингаляционный путь [2].
- **Asp f 1** указывает на специфический ответ к аспергиллам, способным к термотолерантности и локальной колонизации нижних дыхательных путей [4].

Сочетание этих двух белков свидетельствует о синергическом эффекте: протеазы *Aspergillus* и агрессивные эпитопы *Alternaria* взаимно усиливают повреждение эпителиального барьера бронхов, поддерживая непрерывное эозинофильное воспаление и снижая чувствительность к стероидной терапии.

Выявление профиля ко-сенсибилизации Alt a 1 + Asp f 1 у 86,3% обследованных пациентов имеет определяющее значение для выбора терапевтической стратегии. Из-за резистентности к стандартным ИГКС в данной клинической ситуации патогенетически обосновано раннее назначение таргетной биологической терапии.

Применение гуманизированных моноклональных антител к IgE (**Омализумаб**) позволяет эффективно связывать циркулирующие свободные IgE, выработанные к компонентам Alt a 1 и Asp f 1. Это блокирует каскад эозинофильного воспаления, снижает частоту тяжелых обострений и восстанавливает контроль над микогенной астмой у данной когорты больных трудоспособного возраста [1, 4].

Высокая частота ко-сенсибилизации Alt a 1 + Asp f 1, зафиксированная у 86,3% участников нашего исследования, ставит перед практикующими врачами важный диагностический вопрос о рисках трансформации тяжелой астмы в аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Если мажорная молекула Alt a 1 отражает классический ингаляционный путь сенсибилизации, то белок Asp f 1 ассоциирован с активной вегетацией мицелия Aspergillus в просвете бронхиального дерева. Протеолитические ферменты, выделяемые аспергиллами, способны напрямую расщеплять белки плотных контактов (окклюдин и клаудин) респираторного эпителия. Это приводит к обнажению базальной мембраны и облегчает проникновение сопутствующих аллергенов Alternaria в подслизистый слой, где локализованы дендритные клетки.Таким образом, формируется порочный круг: персистирующий контакт с грибковыми антигенами поддерживает постоянный синтез интерлейкинов IL-4 и IL-5, что ведет к выраженной эозинофилии тканей и гиперпродукции общего IgE. Клинически этот процесс манифестирует в виде частых, резистентных к терапии обострений БА, ночных приступов удушья и постепенного снижения скоростных показателей выдоха (ОФВ1).Преобладание в нашей выборке мужчин (65,8%) требует отдельного внимания. Данный факт может быть обусловлен гендерными различиями в структуре занятости (строительные, ремонтные работы, сельское хозяйство, где концентрация спор плесени традиционно высока), а также потенциальным влиянием половых гормонов на проницаемость эпителиального барьера бронхов и активность Th2-иммунного ответа. Полученные результаты подчеркивают важность рутинного включения молекулярных биочипов в протокол обследования взрослых пациентов с неконтролируемым течением БА.

Выводы

1. Применение молекулярного биочипа **ImmunoCAP ISAC** у взрослых пациентов с микогенной бронхиальной астмой позволяет с высокой точностью верифицировать структуру сенсибилизации на уровне отдельных регуляторных белков.
2. В исследуемой когорте взрослых пациентов с БА и грибковой сенсибилизацией преобладают **мужчины (65,8%)** в возрасте активной трудоспособности (от 18 до 64 лет).
3. Доминирующим молекулярным паттерном у обследованных больных является одновременная ко-сенсибилизация к мажорным компонентам **Alt a 1** и **Asp f 1**, выявляемая в

86,3% случаев (63 пациента), что патогенетически обосновывает тяжелый характер течения астмы и формирует таргетную группу для назначения биологической терапии (анти-IgE).

Список литературы

1. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 336 с.
2. Молекулярная аллергодиагностика: руководство / под ред. проф. Мачарадзе Д. Ш. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 192 с.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Available from: ginasthma.org.
4. Canonica G. W., Ansotegui I. J., Pawankar R. et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // World Allergy Organization Journal. – 2013. – Vol. 6, No. 1. – P. 17.
5. Crameri R., Garbani M., Rhyner C. et al. Fungi: the neglected allergenic sources // Allergy. – 2014. – Vol. 69, No. 2. – P. 176–185.
6. Aguiar R., Duarte R., Cunha L. et al. Fungal sensitization in severe asthma: A review of SAFS and ABPA // Revista Portuguesa de Pneumologia. – 2017. – Vol. 23, No. 5. – P. 274–280.