

УДК 616.23/24-022.8-036:582.282.123.4

Т.О. Перцева, К.Ю. Гашинова, Д.О. Сокур
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Алергічний бронхолегеневий аспергільоз: ХХІ сторіччя. Сучасний погляд на проблему

Ключові слова: алергічний бронхолегеневий аспергільоз, аспергільоз, бронхіальна астма, молекулярна алергологія.

Гриби роду *Aspergillus* надзвичайно поширені у довкіллі і є одними з найчастіших збудників грибкових захворювань органів дихання [23]. Існує близько 250 їх видів, проте для людини патогенні лише приблизно 20, серед яких *Aspergillus fumigatus* (найчастіший збудник аспергільозу), *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* і *Aspergillus niger* [23]. Гриби можуть існувати у воді, ґрунті, рослинних чи інших органічних залишках, що зазнають гниття; їх часто можна зустріти на стінах та стелях вологих будівель, наприклад, підвалів. Лікарні, системи вентиляції та водопостачання, приміщення з високою запиленістю, пов'язаною з будівельними роботами, відносять до місць існування більшості видів *Aspergillus* [6]. Їх спори потрапляють у повітря, а з нього – на продукти харчування, предмети побуту, шкіру та слизові оболонки людини [5].

Перші роботи, присвячені аспергільозному ураженню легень, опубліковані ще в середині ХVІІІ сторіччя, і за наступні 100 років ця патологія була описана досить ретельно [23]. Проте аспергільоз не викликав значного клінічного або наукового інтересу. Можливо, так би і залишалось, якщо б завдяки розвитку трансплантології, успіхам в лікуванні онкологічних захворювань за допомогою цитостатичних та імуносупресивних препаратів, а також значному збільшенню кількості ВІЛ-інфікованих за останні три десятки років не відбулося значного зростання кількості пацієнтів зі зниженим імунітетом [1].

Натепер *Aspergillus* – це опортуністичні грибкові патогени, що найчастіше виявляються під час посмертних досліджень імуноскомпрометованих хворих [23]. Втім, не лише у пацієнтів з імунодефіцитними станами можуть виникати аспергільозні ураження легень. Алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА) виникає внаслідок гіперчутливості до антигенів грибів роду

Aspergillus і за симптомами дуже схожий на тяжку бронхіальну астму (БА) [31]. У даному огляді надається коротка характеристика основних клінічних форм легеневого аспергільозу, а також детально описані проблеми діагностики та лікування АБЛА.

Клінічні форми аспергільозу

Оскільки зараження спорами *Aspergillus* здійснюється переважно аерогенним шляхом, найчастішим місцем ураження є легені. Слід зазначити, що *Aspergillus* можуть виявлятися й у здорових людей. Легеневий аспергільоз може мати вигляд однієї з чотирьох клінічних форм: інвазивного легеневого аспергільозу (ІЛА), хронічного некротизуючого аспергільозу (ХНА), АБЛА та аспергіломи [6].

ІЛА виникає зазвичай у хворих з тяжким імунодефіцитом. Це пацієнти з тривалою нейтропенією, злюкисними хворобами крові, ВІЛ-інфіковані, хворі, які отримують імуносупресивну терапію з приводу трансплантації органа або тривало отримують системні глюкокортикостероїди (ГКС) [31]. Втім, захворювання може зустрічатися й у пацієнтів без характерних факторів ризику, наприклад, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), алкогольний гепатит, пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії тощо [6, 25].

ХНА характеризується локальною інвазією та спостерігається головним чином у хворих з помірним імунодефіцитом, ХОЗЛ, цукровим діабетом. Також він може розвиватися на тлі інших інфекційних захворювань, наприклад, туберкульозу [6].

Аспергілома, «грибкова куля», є розростанням міцелію *Aspergillus* в порожнинах, що виникли в паренхімі легень, наприклад, після туберкульозу, деструктивної пневмонії, бронхоектазів та інших уражень. Крім цього, аспергілома може виникати в додаткових пазухах носа [7].

АБЛА, якому більшою мірою присвячений даний огляд, є легневими проявами гіперчутливості до антигенів

© Т.О. Перцева, К.Ю. Гашинова, Д.О. Сокур, 2018

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2018-4-29-36

Aspergillus і маніфестує ознаками тяжкої бронхообструкції. Аспергілому та АБЛА відносять до неінвазивних форм аспергільозного ураження легень [25].

Наведені вище синдроми можуть співіснувати або трансформуватись з одного в інший. Так, у пацієнтів з АБЛА можуть паралельно бути аспергіломи або ж з часом виникнути ІЛА. Є припущення, що у розвитку перехресних синдромів при аспергільозі важливу роль відіграють наявність тяжкої супутньої легеневої патології, лікування ГКС (зокрема, з цим пов'язують розвиток ІЛА при АБЛА), наявність генетичної схильності, вірусна інфекція тощо [35]. Виникнення «грибкових куль» у пацієнтів з АБЛА – явище нечасте, та описів подібних випадків у літературі небагато. Бронхоектази, що утворюються при АБЛА, можуть збільшуватись і трансформуватись в порожнини, які колонізуються *Aspergillus*. Також аспергіломи можуть виникнути в результаті існуючого у пацієнта фіброзно-кавернозного захворювання (наприклад, туберкульозу), що активізувалося через лікування ГКС і призвело до формування «грибкових куль» [25].

Епідеміологія

К. Patterson і М. Strek відзначають, що серед хворих, які приймають оральні ГКС з приводу БА, АБЛА зустрічається в 7–15% випадків, а у пацієнтів з менш тяжкою БА – у 2% [30]. Ці дані свідчать, що АБЛА, з одного боку, може обумовлювати тяжчий перебіг БА, а з іншого – агресивніша терапія БА сприяє колонізації грибами. Важливим фактором для розвитку АБЛА є гіперчутливість до *Aspergillus*. Agarwal та співавт. провели метааналіз 21 дослідження та виявили, що гіперчутливість до антигенів *Aspergillus* зустрічається в 28% пацієнтів з БА [13]. Ці дані свідчать про недостатню діагностованість АБЛА серед хворих з цією патологією.

Патогенез

Незважаючи на те що перші повідомлення про АБЛА з'явилися ще в 1890 р., на сьогодні патогенез захворювання залишається не повністю зрозумілим. Механізми, залучені в розвиток АБЛА, досить складні. Припускають, що на виникнення захворювання впливає кількість спор та гіф *Aspergillus* у довкіллі, генетичні фактори, властивості бронхіального секрету, преактивація клітин бронхіального епітелію тощо [38]. Зв'язок між кількістю спор *Aspergillus*, що потрапили до організму індивіда, та імовірністю розвитку АБЛА не був переконливо підтверджений, хоча Radin та співавт. припускають, що кількість інгалованих спор корелює з ризиком виникнення загострень хвороби [32], а О. Дзюблик та співавт. зазначають, що концентрація спор в навколишньому середовищі корелює з кількістю астматичних нападів [2].

І. Tillie-Leblond та А.-В. Tonnel пишуть, що існує певна генетична схильність до розвитку АБЛА, що пов'язана з наявністю або, навпаки, відсутністю на мембрані клітин низки антигенів, що кодуються генами головного комплексу гістосумісності (Major histocompatibility complex – МНС). Т-лімфоцити-хелпери 2-го типу (Th2) хворих на АБЛА мають на своїй поверхні тільки шість

серотипів молекул HLA-DR, антигенів МНС класу II. Генетичні дослідження показали, що молекули HLA-DR (DR-2, DR-5, а також, можливо, DR-4 або DR-7) асоційовані зі схильністю організму до розвитку АБЛА, водночас молекули HLA-DQ2, що також належать до антигенів МНС класу II, пов'язані з резистентністю до хвороби. Таким чином, комбінації цих генетичних елементів можуть визначати вірогідність розвитку АБЛА [38].

Marchand та співавт. виявили, що мутації гена, що кодує білок трансмембранний регулятор муковісцидозу (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), у пацієнтів з АБЛА зустрічалися частіше, ніж у хворих на БА, але без АБЛА, хоча в обох групах рівень хлоридів поту був однаковий. Це може означати, що мутації гена CFTR залучені до розвитку АБЛА [27]. Також Saxena та співавт. встановили зв'язок між поліморфізмом в одному з доменів сурфактантного білка A2 та схильністю до АБЛА і тяжкістю захворювання [34].

Спори *Aspergillus* інгалуються та проникають у слизову оболонку. Оптимальна температура для росту грибів варіює від 24 до 37 °С [5]. Тому спори добре розвиваються за температури тіла, формуючи міцелій у просвіті бронхів. Аспергіли продукують протеолітичні ферменти, які пошкоджують бронхіальну стінку, що призводить до потрапляння антигенів у кров [24]. *A. fumigatus* активують епітеліальні клітини, що призводить до секреції більшої кількості інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та ІЛ-8, а також посилює відшарування епітелію [38]. Вивільнення ІЛ-8 призводить до міграції нейтрофілів, лімфоцитів та еозинофілів у ділянку тканинного пошкодження. Розвивається місцевий запальний процес, що сприяє ще більшому потраплянню антигена в кровеносне русло і, як наслідок, ще більшій сенсibilізації організму. Формується хибне коло, яке обумовлює тяжкість клінічних проявів АБЛА. Функції ІЛ-6 в імунній відповіді надзвичайно різноманітні. Наприклад, він стимулює проліферацію та диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Окрім цього, антигени *Aspergillus* також активують Т- і В-лімфоцити. Вважається, що при АБЛА здебільшого активуються Th2 [38].

Рівень специфічного ІgЕ до *A. fumigatus* у бронхоальвеолярному змиві вище, ніж у крові. Теж саме стосується і продукції специфічних ІgА. Проте не встановлено різниці між рівнем специфічних ІgG у сироватці крові та рідині, отриманій при БАЛ. Це дозволяє припустити, що специфічні ІgЕ та ІgА до *A. fumigatus* синтезуються локально в ділянці запалення [38].

Пошкодження тканин (формування бронхоектазів) спостерігається у пацієнтів з АБЛА як наслідок міграції нейтрофілів та еозинофілів у ділянку запального процесу. Рівні цих клітин у мокротинні хворих на АБЛА з бронхоектазами вищі, ніж у пацієнтів без деструкції бронхів. Розміри бронхоектазів, виявлених при КТ-дослідженні, корелюють з кількістю еозинофілів та нейтрофілів у мокротинні, втім не пов'язані з рівнем загального ІgЕ у сироватці [39]. Нещодавно Gibson та співавт. продемонстрували, що експресія гена ІЛ-8 та рівні білків у мокротинні пацієнтів з АБЛА були вищими, ніж у контрольній групі,

та що ступінь цих відмінностей корелює зі ступенем нейтрофілії в бронхах та обструкції дихальних шляхів [22]. Таким чином, IL-8 може бути провідним медіатором у процесі пошкодження тканин при АБЛА.

Клінічні прояви

Зазвичай, підозра на наявність АБЛА виникає на підставі клінічних даних [25]. Оскільки окрім бронхообструкції, особливо на початку хвороби, немає інших симптомів, таких пацієнтів ведуть як хворих на БА. Діагноз АБЛА встановлюється пізніше, коли БА з легкої-помірної прогресує в тяжку стероїд-залежну з нетиповими симптомами, такими як нездужання, лихоманка (температура тіла сягає 38,5 °C), кашель або посилення кашлю, біль у грудній клітці, кровохаркання, поява в мокротинні пробок або гною. Виділення коричнево-чорних слизових пробок спостерігається у 31–69% пацієнтів [12]. Хвороба може мати асимптомний перебіг. Частіше це спостерігається у пацієнтів, що отримують адекватну базисну терапію БА.

При фізикальному обстеженні частіше за все немає ніяких інформативних змін. Потовщення дистальних фаланг пальців у вигляді «барабаних паличок» нетипові і виникають у пацієнтів з тривалими бронхоектазами в легенях. У пацієнтів з синдромом ущільнення легеневої тканини або фіброзом під час аускультатції може відчуватися шум тріску. Також можливі зміни, пов'язані з ускладненнями АБЛА, наприклад, ознаки легеневої гіпертензії.

Діагностика

Діагноз АБЛА підтверджується за допомогою рентгенологічних і серологічних досліджень.

Негайна шкірна гіперчутливість до антигенів *A. fumigatus*, як до неочищених, так і рекомбінантних, у хворих з АБЛА відображає наявність специфічного IgE до IgE [12]. Чутливість позитивного результату становить приблизно 90%. Проте більше ніж у 40% хворих на БА без АБЛА також може виявлятися позитивна шкірна проба до *Aspergillus* [12]. Через це наявності сенсibilізації до *Aspergillus* недостатньо для встановлення діагнозу АБЛА.

Останніми роками активно розвивається молекулярна (компонентна) діагностика АБЛА. Вона базується на виявленні сенсibilізації до алергенів *A. fumigatus* на молекулярному рівні з використанням природних очищених або рекомбінантних молекул алергенів, тобто їх компонентів, а не екстрактів [19]. Такий підхід до діагностики дає змогу диференціювати АБЛА від звичайної БА та, можливо, у майбутньому підібрати оптимальний препарат для проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).

За даними номенклатури алергенів, затвердженої ВООЗ, сьогодні виділено 23 молекули алергенів *A. fumigatus* [8]. У практиці для діагностики використовують молекули Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4, Asp f 6. Мажорним алергокомпонентом є молекула Asp f 2. Крім та співавт. проводили дослідження для виявлення специфічності алергокомпонентів *A. fumigatus* в діагностиці АБЛА.

Їх робота показала, що у хворих на АБЛА позитивний прик-тест виявляється при використанні усіх вказаних алергокомпонентів. Але у хворих БА без АБЛА виявлялася позитивна шкірна проба лише з молекулами Asp f 1 та Asp f 3. Автори дійшли висновку, що ці компоненти не є специфічними для АБЛА [26].

Дослідження рівня загального сироваткового IgE може застосовуватися як для діагностики АБЛА, так і для спостереження за перебігом хвороби. Нормальний показник за відсутності терапії системними ГКС повністю виключає активний АБЛА як чинник симптомів пацієнта [12]. Як діагностичний критерій для АБЛА прийняте значення загального сироваткового IgE до початку лікування > 1000 МО/мл. Після терапії рівні IgE знижуються, але рідко досягають нормальних значень [16]. Як маркер активності АБЛА рівень IgE повинен досліджуватися через 6–8 тиж після початку лікування, а далі – кожні 8 тиж протягом року [25].

Немає єдиної думки щодо того, яке значення сироваткового специфічного IgE до *A. fumigatus* слід використовувати в діагностиці АБЛА. Деякі автори пропонують вважати цінним для діагностики значення, що вдвічі перевищує аналогічний показник у пацієнтів, які хворіють на БА, з гіперчутливістю до *Aspergillus*. Загальноприйнятим для діагностики АБЛА вважається показник > 0,35 kUA/L [12].

Сироваткові преципітини (IgG) до *A. fumigatus* виявляють у 69–90% пацієнтів з АБЛА, а також у 10% хворих на БА з гіперчутливістю до антигенів грибів або без неї. Також високі титри IgG до *Aspergillus* виявляють і при інших формах аспергільозної інфекції, зокрема при ХНА. Тому цей показник не можна вважати специфічним для АБЛА, а якщо у пацієнта зі встановленим АБЛА спостерігається легеневий фіброз або порожнини у поєднанні з високими титрами IgG, то не можна виключити у нього розвиток супутнього ХНА [12].

Не існує специфічних рентгенологічних ознак АБЛА. Проте комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВР) органів грудної порожнини є бажаною при підозрі на аспергільоз. КТВР дає змогу виявити зміни, що не візуалізуються на звичайній рентгенограмі, а також точніше оцінити вид та локалізацію бронхоектазів. Звичайні знахідки на КТ – це бронхоектази, закупорка бронхів секретом, мозаїчна щільність легеневої тканини, аспергільоми, центрилобулярні вузли, симптом «дерева в бруньках», а також ознаки фіброзу [14].

Вважається, що центральні бронхоектази (тобто ті, що займають медіальну половину легені [9]) і периферійні звуження бронхів – це можливі ознаки АБЛА [14]. Однак було виявлено, що приблизно в 26–39% випадків бронхоектазами уражуються і периферійні відділи легень [29, 33]. Експертна група Міжнародного товариства з медичної та ветеринарної мікології (ISHAM) запропонувала розглядати центральні бронхоектази як ускладнення АБЛА, а не діагностичний критерій [12].

Закупорка дихальних шляхів слизовим секретом – ще одна можлива ознака АБЛА. Слизові пробки при АБЛА мають гіподенсивну структуру. Але приблизно у 20% хворих вони виявляються на КТ як структури

з більшою поглинаючою здатністю. Слиз, що має більшу поглинаючу здатність, ніж м'яз-випрямляч хребта, вважається патогномонічною ознакою, що дає змогу відрізнити бронхоектази при АБЛА від бронхоектазів іншої етіології [12].

У деяких пацієнтів може розвиватися фіброз верхніх часток легень. Проте патогенез його невідомий і потребує подальшого вивчення [12].

В літературі зустрічаються описи інших КТ-ознак АБЛА: затемнення у вигляді трамвайних рейок (подвійні лінійні тіні, що позначають потовщені стінки циліндричних бронхоектазів в поперечному перерізі); ознака пальців у рукавичці (тубулярні тіні, що радіально направляються з воріт легень до периферії, нагадують за формою пальці рук і позначають розширені бронхи, заповнені слизом); затемнення у формі видавленої зубної пасти; симптом «деревя в бруньках» (дрібні центрилобулярні розгалужені Y- або V-подібні структури товщиною до 1–2 мм з потовщеннями на кінцях, відображують потовщення стінок бронхіол, розширення їх просвіту та заповнення його секретом).

Еозинофілія в периферійній крові > 1000 клітин/мкл вважається одним з діагностичних критеріїв АБЛА. Водночас останні дослідження показали, що такі показники виявляють лише у 40% хворих на АБЛА [15]. Еозинофілія в легенях у пацієнтів з АБЛА може бути значно більшою, ніж у периферійній крові. Тому відсутність підвищення кількості еозинофілів у крові не виключає наявності АБЛА [39]. Але висока еозинофілія в крові може спостерігатися при багатьох розладах, тому специфічність цього критерію сумнівна.

Посів мокротиння для виявлення *A. fumigatus* використовується як додатковий метод дослідження, але його результати не є значущими для діагностики АБЛА. Це пов'язано з тим, що зростання кількості колоній може спостерігатися і при інших хворобах, спричинених *Aspergillus*. При встановленому АБЛА частота виявлення аспергіл у мокротинні коливається від 39 до 60% в залежності від кількості зразків, що взяли на дослідження [12]. Цікаво, що у багатьох пацієнтів зі встановленим АБЛА за відсутності зростання кількості колоній в мокротинні виявляють ДНК *A. fumigatus* [20]. Посів мокротиння може також бути корисним для виявлення резистентності *Aspergillus* до проти-грибкових препаратів.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) в рутинній практиці корисне для оцінки тяжкості БА. Виявляють типові ознаки бронхообструкції (зниження об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) та $ОФВ_1$ /життєвої ємності легень (ЖЄЛ)).

Біопсія легень для рутинної діагностики АБЛА не використовується [25]. Здебільшого морфологічне дослідження застосовується для наукових цілей. В ретроспективному дослідженні Ч. Гарднера були вивчені 18 зразків, які взяли у пацієнтів зі встановленим АБЛА. У 15 зразках у бронхах та бронхіолах були виявлені зміни за типом гранулематозного запалення за участю гістіоцитів, оточених лімфоцитами, плазмоцитами та еозинофілами, в 11 зразках – закупорка просвіту бронхів

слизовим секретом. Візуалізувались грибкові гіфи без ознак тканинної інвазії [18].

Для діагностики інших синдромів, спричинених *Aspergillus*, зокрема ІЛА, використовують методи, що дають змогу виявити наявність антигенів *Aspergillus* у біологічних рідинах. Одним з методів є виявлення галактоманану за допомогою ІФА. Галактоманан – полісахарид, що вивільнюється в процесі росту *Aspergillus* [11]. Є дані, що його поява в сироватці крові може передувати виникненню клінічних та рентгенологічних ознак [28]. Тому він може застосовуватися для ранньої діагностики.

Agarwal та співавт. провели дослідження, метою якого було оцінити наявність галактоманану в сироватці хворих АБЛА. В дослідженні взяли участь 120 пацієнтів (70 з АБЛА, 20 з БА). Сироватковий галактоманан був позитивним у 18 пацієнтів з АБЛА (25,7%) і у 9 пацієнтів з БА без АБЛА (18%). Чутливість методу становила 25,7%, специфічність – 82%. Таким чином, дослідники дійшли висновку, що визначення галактоманану сироватки має обмежену роль у діагностиці АБЛА [17]. Fayemiwo та співавт. провели аналогічне дослідження на визначення галактоманану та ДНК *Aspergillus* в мокротинні хворих на АБЛА. Їм також не вдалося довести ефективність цих методів дослідження в діагностиці алергічної форми аспергільозу [21]. Можливо, їх використання доцільніше і для діагностики перехресних синдромів, наприклад, АБЛА та ІЛА.

У 1977 р. Rosenberg та співавт., а в 1986 р. Greenberger та співавт. стандартизували **критерії для діагностики АБЛА** [25]:

- симптоми БА або муковісцидозу;
- позитивні результати шкірних проб на *Aspergillus*;
- сироваткові преципітини до *A. fumigatus*;
- загальний сироватковий IgE > 1000 МО/мл;
- інфільтрати в легенях;
- центральні бронхоектази;
- периферійна еозинофілія.

Більшість авторів згодні з цими критеріями. Експертна група ISHAM пропонує розділити вказані критерії на декілька груп [12]. Так, на їхню думку, наявність БА або муковісцидозу слід віднести до **сприяючих станів**, позитивні шкірні проби і високий рівень IgE – до **обов'язкових критеріїв**, а наявність преципітинів до *A. fumigatus*, наявність інфільтратів при рентгенологічному дослідженні та еозинофілію крові > 500 клітин/мкл – до **додаткових критеріїв**. Для встановлення діагнозу АБЛА у пацієнта мають бути наявними усі обов'язкові критерії і щонайменше 2 додаткових. [12]

Greenberg та співавт. запропонували рентгенологічну класифікацію АБЛА [25]. За цією класифікацією в залежності від наявності або відсутності бронхоектазів всі пацієнти з АБЛА поділяються на дві групи – АБЛА з центральними бронхоектазами (АВРА-СВ) та серологічний АБЛА (АВРА-С) [25]. Експертна група ISHAM пропонує наступну рентгенологічну класифікацію: серологічний АБЛА (АВРА-С), АБЛА з бронхоектазами (АВРА-В), АБЛА з секретом з більшою поглинаючою здатністю (АВРА-НАМ) і АБЛА з хронічним плевролегеневим

фіброзом (АВРА-СРФ). На їхню думку, такий варіант класифікації більш обґрунтований, оскільки враховує більший спектр КТ-ознак АБЛА [12].

Зважаючи на вираженість клінічних проявів, Patterson та співавт. виділили 5 стадій АБЛА [25].

Стадія I (гостра) – маніфестація хвороби, що проявляється БА, підвищеним рівнем IgE, периферійною еозинофілією, інфільтраціями в легенях, появою специфічних IgE та IgG до *A. fumigatus*. На практиці на цій стадії пацієнтам рідко встановлюють правильний діагноз.

На стадії II (ремісії) рівень IgE знижується, але залишається дещо підвищеним, еозинофілія відсутня, на рентгенограмі органів грудної клітки патологічних змін немає, рівень специфічних IgG може бути трохи підвищеним.

Стадія III (загострення) у пацієнтів зі встановленим АБЛА характеризується такими самими симптомами, що і стадія I. Рівень IgE підвищується вдвічі відносно базової лінії пацієнта.

Стадія IV (стероїд-залежна) виникає у пацієнтів з БА, які тривало приймають системні ГКС. Загострення проявляються погіршенням перебігу БА, рентгенологічними змінами, підвищенням рівня IgE. Часто на КТ можна побачити центральні бронхоектази. На жаль, більшості пацієнтів діагноз встановлюють лише на цій стадії.

На стадії V (фіброзу) розвиваються незворотні зміни в легенях. У пацієнтів розвиваються ознаки дихальної недостатності (задишка, ціаноз, зміни дистальних фаланг пальців у вигляді «барабаних паличок») та легеневе серце. Рівень IgE може бути як низьким, так і високим. Більшість авторів у своїх роботах посилаються на класифікацію Patterson, вважаючи її достатньо повною та доцільною для використання в практиці. Її зручно використовувати для визначення тактики ведення пацієнта.

Лікування

Цілі лікування АБЛА охоплюють контроль БА, профілактику та лікування загострень, запобігання розвитку бронхоектазів, а також зменшення антигенного навантаження внаслідок колонізації бронхіального дерева *Aspergillus* [3].

Основними препаратами для лікування АБЛА є оральні ГКС [25]. ГКС пригнічують гіперчутливість та запальну відповідь, втім не сприяють ерадикації *Aspergillus* з організму. Немає даних про оптимальну дозу препаратів та тривалість лікування. В літературі описано досить багато варіантів лікування ГКС, але всі вони базуються на індивідуальному досвіді ведення пацієнтів. При використанні низьких доз ГКС без протигрибкових препаратів у хворих на АБЛА частіше виникають рецидиви захворювання або стероїдна залежність (приблизно в 45% випадків). Використання високих доз або тривалий прийом, навпаки, показали хороші результати в профілактиці загострень та рідший перехід захворювання в стероїд-залежну стадію (лише в 13,5% випадків), але кількість побічних ефектів, як правило, теж більша [12]. Порівняльні дослідження між двома режимами прийому не проводились.

Застосування інгаляційних ГКС дає змогу досягти високої концентрації препарату в бронхіальному дереві з мінімальною кількістю системних побічних ефектів. Препарати з цієї групи добре показали себе в лікуванні симптомів, досягненні контролю та запобіганні загостренням БА. Проте довести їхню ефективність у запобіганні розвитку пошкоджень легень при АБЛА не вдалося [12].

Аби зменшити потребу в оральних ГКС, застосовують протигрибкові препарати. Вони призводять до зниження сили імунної відповіді шляхом зменшення антигенної стимуляції [12]. Слід зазначити, що сьогодні проведено лише декілька поодиноких досліджень ефективності цих препаратів у лікуванні хворих на АБЛА [3]. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене в 2000 р. в м. Сан-Хосе (Каліфорнія, США), показало, що у пацієнтів, які приймали ітраконазол, в порівнянні з пацієнтами, що отримували плацебо, рівень загального IgE знизився на 25%, зменшилась потреба в стероїдних гормонах (зменшення дози на 50%), підвищилась толерантність до фізичних навантажень, зникли вогнища інфільтрації в легенях, на 25% покращились результати спірометрії [36].

В результаті проведеного метааналізу доступних даних встановлено, що застосування ітраконазолу покращує клінічну симптоматику приблизно на 16 тиж [3]. Проте жодне дослідження не повідомляло про ремісію, довшу за 8 міс. Також невідомо, чи здатні ці препарати або ГКС запобігти розвитку або забезпечити регресію бронхоектазів. Отримані дані, що тривалий прийом протигрибкових препаратів може призвести до розвитку резистентності у *A. fumigatus*. Все це обумовлює певні труднощі у виборі тактики ведення пацієнтів з АБЛА. Офіційно затверджених рекомендацій на даний момент не існує.

Одним з побічних ефектів застосування ГКС є зниження імунного статусу організму, що може призвести до активнішого росту *Aspergillus* і, як наслідок, до більшої антигенної стимуляції. Формується ще одне хибне коло. Це обумовлює необхідність пошуку нових методів лікування. У хворих на БА з гіперчутливістю до грибових антигенів, зокрема *A. fumigatus*, вражаючи результати показала АСІТ. За 12 міс лікування в пацієнтів спостерігали значні покращення показників ФЗД, а також знизилась шкірна чутливість до фунгальних антигенів [10]. Однак це дослідження проводилося на пацієнтах з БА без встановленого АБЛА.

Проводилось дослідження ефективності препарату Фунгален (Болгарія) у лікуванні хворих на грибову БА. Цей препарат містить екстракти алергогенних грибів, зокрема *A. fumigatus*. У результаті лікування у 73,9% хворих спостерігався позитивний результат, у 13% відмічалася стійка ремісія, у 34% БА перейшла в легшу форму [4].

Проте Свіршевська і Куруп вважають, що АСІТ навряд чи може полегшити перебіг АБЛА, враховуючи багатофакторність патогенезу останнього. Однак в цій роботі автори зазначають, що доцільно провести додаткові дослідження з цього напрямку [37]. Це має сенс, оскільки з розвитком молекулярної алергології виявляють нові алергокомпоненти антигенів *A. fumigatus*

та розробляються нові вакцини для проведення АСІТ, ефективність яких ще не досліджувалась.

Ще одним перспективним напрямом у лікуванні АБЛА можна вважати моноклональні антитіла до IgE. Застосування омалізумабу дійсно призвело до покращення симптоматики, зниження частоти загострень та госпіталізацій, зниження потреби в ГКС [12]. Однак більшість досліджень на цю тему проводилась лише на окремих пацієнтах, що не дає можливості давати будь-які рекомендації про застосування моноклональних антитіл при АБЛА.

Висновки

АБЛА – хвороба зі складним, мало вивченим патогенезом, в основі якого лежить гіперчутливість до грибів роду *Aspergillus*. Вона характеризується симптомами БА з переважно тяжким перебігом, а також еозинофілією, появою інфільтратів при рентгенологічному

дослідженні, підвищеними рівнями загального та специфічного IgE. Основні принципи лікування полягають в імуносупресії, а також ерадикації збудника з організму.

Недостатньо вивчені механізми розвитку хвороби, відсутність достатньої доказової бази щодо ефективності та безпеки терапії, що проводиться, а також недостатня кількість даних про довгострокові прогнози для пацієнтів не дають змогу на сьогодні розробити стандартні протоколи з діагностики та лікування. Активний розвиток молекулярної алергології відкриває нові перспективи. Використання алергокомпонентів *A. fumigatus* дає можливість відіференціювати АБЛА від БА з гіперчутливістю до грибкових алергенів, а також підібрати найбільш специфічну вакцину для проведення АСІТ. Тому ефективність та доцільність застосування цих методів діагностики та лікування потребують подальшого детального вивчення.

Список літератури

1. Гашінова К.Ю., Колесник Н.С., Дмитриченко В.В., Каплан П.Ю. та ін. Інвазивний легеневий аспергілез: сучасний стан проблеми та клінічний випадок. Медичні перспективи. 2018. Том XXIII. № 1. Ч. 1. С. 27–37. URL: doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127204.
2. Дзюблук О.Я., Зайков С.В., Гришило П.В., Гришило А.П. Фунгальна алергія (частина 1). Респіраторні мікоалергози: особливості бронхіальної астми з мікогенною сенсibiliзацією. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2010. № 1. С. 36–40.
3. Дзюблук О.Я., Зайков С.В., Гришило П.В., Гришило А.П. Фунгальна алергія (частина 2). Алергичний бронхопупмональний мікоз. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2010. № 2. С. 27–33.
4. Дзюблук О.Я., Зайков С.В., Гришило П.В., Гришило А.П. Фунгальна алергія (частина 4). Алергичний грибковий риносинусит. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2010. № 4. С. 22–25.
5. Коротяев О.І., Бабичев С.О. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: учебник для мед. вузов. СПб.: СпецЛит, 2008. 767 с.
6. Кривець І.В., Гавришук І.В. Аспергілез легки: клінічні форми, діагностика, лічення. Український пульмонологічний журнал. 2015. № 4. С. 69–74.
7. Ліскіна І.В., Кузовкова С.Д. Аспергіллома легкого. Міжнародний медичний журнал. 2011. № 4. С. 41–48.
8. Номенклатура алергенів, схвалена ВООЗ та Міжнародним союзом імунологічних товариств. URL: <http://allergen.org>
9. Перцева Т.О., Гашінова К.Ю., Дмитриченко В.В., Суська К.С. Бронхоектатична хвороба: сучасний стан проблеми та клінічний випадок. Медичні перспективи. 2018. Том XXIII. № 3. Ч. 1. С. 153–160. URL: doi: 10.26641/2307-0404.2018.3(part 1).142360.
10. Петренко Л.В., Рекалова О.М. Ефективність протигрибкової сублінгвальної алерген-специфічної терапії у більшості до 50 лет і старше с легкої і середньої тяжкості бронхіальної астми. Science Rise: Medical Science. 2017. № 4 (12). С. 36–41. URL: doi: 10.15587/2519-4798.2017.100270.
11. Триліська Т.В., Бондаренко Г.В., Пляцек В.А., Сквіва Л.М., Яновська В.Г. Діагностична та прогностична інформативність виявлення галактомананового антигену *Aspergillus* у сироватці крові хворих онкогематологічного профілю з інвазивним аспергілезом. Онкологія. 2016. Том 18. № 3. С. 223–228.
12. Agarwal R. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy. 2013. Vol. 43. P. 850–873. URL: doi: 10.1111/cea.12141.
13. Agarwal R. et al. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009. Vol. 13. P. 936–944.
14. Agarwal R., Khan A., Garg M., Aggarwal A.N., Gupta D. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. World J Radiol. 2012. Vol. 4. P. 141–150. URL: doi: 10.4329/wjr.v4.i4.141.
15. Agarwal R., Khan A. et al. Clinical relevance of peripheral blood eosinophil count in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Infect Public Health. 2011. Vol. 4. P. 235–243. URL: doi: 10.1016/j.jiph.2011.08.006.
16. Agarwal R., Gupta D., Aggarwal A.N. et al. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Respir Med. 2010. Vol. 104. P. 204–210. URL: doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.005.
17. Agarwal R., Aggarwal A.N., Sehgal I.S. et al. Performance of serum galactomannan in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Mycoses. 2015. Vol. 58(7). P. 408–412. URL: doi: 10.1111/myc.12334.
18. Bosken C.H., Myers J.L. et al. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am J Surg Pathol. 1988. Vol. 12. P. 216–222.
19. Canonica G.W. et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J. 2013. Vol. 6 (1) P. 1–17. URL: doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
20. Denning D.W., Park S., Lass-Flörl C. et al. High-frequency triazole resistance found in non-culturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. Clin Infect Dis. 2011. Vol. 52. P. 1123–1129. URL: doi: 10.1093/cid/cir179.
21. Fayemiwo S., Moore C.B., Foden Ph., Denning D., Richardson M. Comparative performance of Aspergillus galactomannan ELISA and PCR in sputum from patients with ABPA and CPA. J Microbiol Methods. 2017. Vol. 140. P. 32–39. URL: doi: 10.1016/j.mimet.2017.06.016.
22. Gibson P.G., Wark P.A. et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Eur Resp J. 2003. Vol. 21. P. 582–588. URL: doi: 10.1183/09031936.03.0001803.
23. Kauffman C.A., Mandel G.L. Atlas of Fungal Infection. Second Edition. Current Medicine LLC, 2006. 280 p.
24. Knutsen A., Bellone C.J., Kauffman H.F. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2002. Vol. 1. P. 76–89. URL: doi: 10.1016/S1569-1993(02)00033-4.

References

1. Gashynova KYu, Kolisnyk NS, Dmytrychenko VV, et al. Invazyvnyi lehenevyi asperhyloz: suchasnyi stan problemy ta klinichnyi vypadok. Medychni perspektyvy (Invasive pulmonary aspergillosis: the current state of the problem and the clinical case. Medical perspectives). 2018;XXIII(1):27–37. URL: doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127204.
2. Dzyublyk OYA, Zaikov SV, Hryshylo PV, Hryshylo AP. Funhalna alerhiia (chastyna 1). Rеспіраторni mikroalergozi: osoblyvosti bronkhialnoi astmy z mikrohennoi sensybilizatsiieiu (Fungal allergy (part 1). Respiratory mycoallergy: features of bronchial asthma with mycogenic sensitization). Klynycheskaia ymmunohohyia. Allerholohyia. Ynfektolohyia. 2010;1:36–40.
3. Dzyublyk OYA, Zaikov SV, Hryshylo PV, Hryshylo AP. Funhalna alerhiia (chastyna 2). Alerhichnyi bronhopulmonalny mikoz (Fungal allergy (part 2). Allergic bronchopulmonary mycosis). Klynycheskaia ymmunohohyia. Allerholohyia. Ynfektolohyia. 2010;2:27–33.
4. Dzyublyk OYA, Zaikov SV, Hryshylo PV, Hryshylo AP. Funhalna alerhiia (chastyna 4). Alerhichnyi hrybkovy rynosnyust (Fungal allergy (part 4). Allergic fungal rhinosinusitis). Klynycheskaia ymmunohohyia. Allerholohyia. Ynfektolohyia. 2010;4:22–25.
5. Korotiaev OI, Babichev SO. Medytsynskaia mykrobyolohyia, ymmunohohyia y vyrusolohyia: uchebnyy dlia med. vuzov (Medical Microbiology, Immunology and Virology: a manual for medical universities). SPb. SpecLit, 2008. 767 p.
6. Kryvets I V, Havrysiuk IV. Asperhylyez lehkykh: klynycheske formy, dyahnostyka, lechenye (Pulmonary aspergillosis: clinical forms, diagnosis, treatment). Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal. 2013;4:69–74.
7. Liskina I V, Kuzovkova SD. Asperhylloma lehkoho (Pulmonary aspergilloma). Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal. 2011;4:41–48.
8. Nomenklatura alerheniv, shkhvalena VOOZ ta Mizhnarodnym soiuom imunolohichnykh tovarystv (Nomenclature of allergens approved by WHO and the International Union of Microbiological Societies). URL: <http://allergen.org/>
9. Pertseva TO, Gashynova KYu, Dmytrychenko VV, Suska KS. Bronkhoektatychna khvoroba: suchasnyi stan problemy ta klinichnyi vypadok. Medychni perspektyvy (Bronchoectatic disease: current state of the problem and clinical case. Medical perspectives). 2018;XXIII(3):153–160. URL: doi: 10.26641/2307-0404.2018.3(part 1).142360.
10. Petrenko LV, Rekalova OM. Effektyvnost protyohrybkovoi sublynhvalnoi allerhenspetsyfycheskoi terapiy u bolnskh do 50 let y starshe s lehkoi y srednei tyazhesty bronkhialnoi astmoi (Efficacy of antifungal sublingual allergen-specific therapy in patients up to 50 years and older with mild to moderate asthma). Science Rise: Medical Science. 2017;4(12):36–41. URL: doi: 10.15587/2519-4798.2017.100270.
11. Tryliska TV, Bondarenko HV, Pliatsek VA, Skivka LM, Yanovska VH. Diahnostychna ta prognostychna informatyvnist vyavlennia galaktomananovoho antyheny Aspergillus u srovatki krovi khvorykh onkohematolohichnoho profilyu z invazyvnyim asperhylozom (Diagnostic and prognostic informativeness of *Aspergillus* galactomannan antigen detection in serum of oncohematological profile patients with invasive aspergillosis). Onkologiya. 2016;18(3):223–228.
12. Agarwal R. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy. 2013;43:850–873. URL: doi: 10.1111/cea.12141.
13. Agarwal R. et al. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13:936–944.
14. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, Gupta D. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. World J Radiol. 2012;4:141–150. URL: doi: 10.4329/wjr.v4.i4.141.
15. Agarwal R, Khan A, et al. Clinical relevance of peripheral blood eosinophil count in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Infect Public Health. 2011;4:235–243. URL: doi: 10.1016/j.jiph.2011.08.006.
16. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal A.N. et al. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Respir Med. 2010;104:204–210. URL: doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.005.
17. Agarwal R, Aggarwal A.N., Sehgal I.S. et al. Performance of serum galactomannan in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Mycoses. 2015;58(7):408–412. URL: doi: 10.1111/myc.12334.
18. Bosken CH, Myers JL, et al. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am J Surg Pathol. 1988;12:216–222.
19. Canonica GW, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J. 2013;6(1):1–17. URL: doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
20. Denning DW, Park S, Lass-Flörl C, et al. High-frequency triazole resistance found in non-culturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. Clin Infect Dis. 2011;52:1123–1129. URL: doi: 10.1093/cid/cir179.
21. Fayemiwo S, Moore CB, Foden Ph, Denning D, Richardson M. Comparative performance of Aspergillus galactomannan ELISA and PCR in sputum from patients with ABPA and CPA. J Microbiol Methods. 2017;140:32–39. URL: doi: 10.1016/j.mimet.2017.06.016.
22. Gibson PG, Wark PA, et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Eur Resp J. 2003;21:582–588. URL: doi: 10.1183/09031936.03.0001803.
23. Kauffman C.A., Mandel G.L. Atlas of Fungal Infection. Second Edition. Current Medicine LLC, 2006. 280 p.
24. Knutsen A, Bellone C.J., Kauffman H.F. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2002;1:76–89. URL: doi: 10.1016/S1569-1993(02)00033-4.

25. Kousha M, Tadi R, Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Resp Rev*. 2011. Vol. 20. P. 156–174. URL: doi: 10.1183/09059180.00001011.
26. Kurup V.P., Banerjee B., Hemmann S. et al. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy*. 2000. Vol. 30 (7). P. 988–993. URL: doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00837.x.
27. Marchand E. et al. Frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and 5T allele in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2001. Vol. 119. P. 762–767. URL: doi: 10.1378/chest.119.3.762.
28. Marr K.A., Balajee S.A., McLaughlin L. et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis*. 2004. Vol. 190. P. 641–649. URL: doi: 10.1086/422009.
29. Panchal N., Bhagat R., Pant C., Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Resp Med*. 1997. Vol. 91. P. 213–219. URL: doi: 10.1016/S0954-6111(97)90041-X.
30. Patterson K., Strek M.E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010. Vol. 7. P. 237–244. URL: doi: 10.1513/pats.200908-086AL.
31. Patterson Th. et al. Practice guideline for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016. Vol. 63. P. 433–442. URL: doi: 10.1093/cid/ciw326.
32. Radin R.C., Greenberger P.A., Patterson R., Ghory A. Mold counts and exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Allergy*. 1983. Vol. 13. P. 271–275.
33. Reiff D.B., Wells A.U., Carr D.H., Cole P.J., Hansell D.M. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *Amer J Roentgenol*. 1995. Vol. 165. P. 261–267. URL: doi: 10.2214/ajr.165.2.7618537.
34. Saxena S., Madan T., Shah K. et al. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 111. P. 1001–1007. URL: doi: 10.1067/mai.2003.1395.
35. Soubani A.O. Aspergillus overlap syndromes. *Aspergillosis: from Diagnosis to Prevention* [ed. Pasqualotto A.]. Dordrecht, Springer, 2010. P. 817–831.
36. Stevens D.A., Schwartz H.J., Lee J.Y. et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000. Vol. 342. P. 756–762. URL: doi: 10.1056/NEJM200003163421102.
37. Svirshchevskaya E.V., Kurup V.P. Immunotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and experimental approach. *Front Biosci*. 2003. Vol. 8. P. 92–101.
38. Tillie-Leblond I., Tonnel A.-B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2005. Vol. 60. P. 1004–1013. URL: doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00887.x.
39. Wark P.A., Saitos N., Simpson J. et al. Induced sputum eosinophils and neutrophils and bronchiectasis severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Resp J*. 2000. Vol. 16. P. 1095–1101.
22. Gibson PG, Wark PA, et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Resp J*. 2003;21:582–588. URL: doi: 10.1183/09031936.03.00001803.
23. Kauffman CA, Mandel GL. Atlas of Fungal Infection. Second Edition. Current Medicine LLC, 2006. 280 p.
24. Knutsen A, Bellone CJ, Kauffman HF. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1:76–89. URL: doi: 10.1016/S1569-1993(02)00033-4.
25. Kousha M, Tadi R, Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Resp Rev*. 2011;20:156–174. URL: doi: 10.1183/09059180.00001011.
26. Kurup VP, Banerjee B, Hemmann S, et al. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(7):988–993. URL: doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00837.x.
27. Marchand E, et al. Frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and 5T allele in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2001;119:762–767. URL: doi: 10.1378/chest.119.3.762.
28. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis*. 2004;190:641–649. URL: doi: 10.1086/422009.
29. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Resp Med*. 1997;91:213–219. URL: doi: 10.1016/S0954-6111(97)90041-X.
30. Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:237–244. URL: doi: 10.1513/pats.200908-086AL.
31. Patterson Th, et al. Practice guideline for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:433–442. URL: doi: 10.1093/cid/ciw326.
32. Radin RC, Greenberger PA, Patterson R, Ghory A. Mold counts and exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Allergy*. 1983;13:271–275.
33. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *Amer J Roentgenol*. 1995;165:261–267. URL: doi: 10.2214/ajr.165.2.7618537.
34. Saxena S, Madan T, Shah K, et al. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1001–1007. URL: doi: 10.1067/mai.2003.1395.
35. Soubani AO. Aspergillus overlap syndromes. *Aspergillosis: from Diagnosis to Prevention* [ed. Pasqualotto A.]. Dordrecht, Springer, 2010:817–831.
36. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000;342:756–762. URL: doi: 10.1056/NEJM200003163421102.
37. Svirshchevskaya EV, Kurup VP. Immunotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and experimental approach. *Front Biosci*. 2003;8:92–101.
38. Tillie-Leblond I, Tonnel A.-B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2005;60:1004–1013. URL: doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00887.x.
39. Wark PA, Saitos N, Simpson J, et al. Induced sputum eosinophils and neutrophils and bronchiectasis severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Resp J*. 2000;16:1095–1101.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ: XXI ВЕК. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Т.А. Перцева, Е.Ю. Гашинова, Д.О. Сокур

Резюме

Грибы рода *Aspergillus* чрезвычайно распространены в окружающей среде и могут стать причиной широкого спектра патологических синдромов преимущественно у иммуноскомпрометированных пациентов. Однако не только у пациентов с иммунодефицитными состояниями могут возникать аспергиллезные поражения. Аллергический бронхолегочный аспергиллез относится к неинвазивным поражениям легких у больных без иммунодефицитных состояний и проявляется бронхиальной астмой с тяжелым течением. Патогенез этой болезни на сегодня остается не полностью понятным. Но существует большое количество исследований, которые проливают свет на некоторые механизмы развития болезни. Для установления диагноза используются такие методы диагностики, как анализ сыворотки крови на общий и специфический иммуноглобулин Е, а также иммуноглобулин G к *Aspergillus fumigatus*, кожные прик-тесты с антигенами *A. fumigatus*, компьютерная томография высокого разрешения, посев мокроты и др. Учитывая типичные симптомы, а также данные лабораторных и инструментальных методов исследования, были сформулированы диагностические критерии, которые используются для установления диагноза. Цели лечения включают в себя контроль бронхиальной астмы, предупреждение и лечение обострений, предупреждение развития бронхоэктазов. Основные принципы лечения состоят в иммуносупрессии и эрадикации возбудителя из организма. Используются оральные и ингаляционные глюкокортикоиды, противогрибковые препараты и моноклональные антитела к иммуноглобулину Е. Однако официально утвержденных рекомендаций касательно доз препаратов, схем приема и длительности лечения не существует. Поэтому большинство описанных в литературе вариантов терапии базируются на индивидуальном опыте ведения пациентов. С развитием молекулярной аллергологии открываются новые перспективы в диагностике и лечении данного заболевания, так как выделяются новые алергокомпоненты антигенов *A. fumigatus* и разрабатываются новые вакцины для проведения антиген-специфической иммунотерапии. Но эффективность и целесообразность данного метода диагностики и лечения нуждаются в дальнейшем детальном изучении.

Ключевые слова: аллергический бронхолегочный аспергиллез, аспергиллез, бронхиальная астма, молекулярная аллергология.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2018, № 4
Т. А. Перцева, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ул. Дзержинского, 9, г. Днепр, Украина, 49044; тел.: +38 (056) 227-99-66; e-mail: tptertseva@dma.dp.ua

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS: XXI CENTURY. A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

T.O. Pertseva, K. Yu. Gashynova, D.O. Sokur

Abstract

Aspergillus organisms are widely ubiquitous in the environment and can cause a great number of pathological syndromes mainly in immunocompromised patients. However, aspergillosis lesion may occur not only in patients with immunodeficiency. Allergic bronchopulmonary aspergillosis is a noninvasive form of *Aspergillus* lung disease, occurring in nonimmunocompromised patients and manifesting with poorly controlled severe asthma. The pathogenesis of this disease is not understood completely. But there are a lot of investigations those can shed the light on some mechanisms of disease development. The diagnosis is based on results of different tests such as aspergillus skin-test, total and specific serum IgE levels, specific serum IgG levels, high-resolution computed tomography, investigation of sputum culture etc. Based on typical symptoms and data of laboratory and instrumental methods, diagnostic criteria were formulated. Purposes of treatment includes asthma control, prevention and treatment of exacerbations, prevention of bronchiectasis development. The basic principles of treatment are immunosuppression and eradication of the pathogen from the organism. Oral and inhaled corticosteroids, antifungal drugs and anti-IgE monoclonal antibodies are used. But there are not official recommendations about dosage, drug regimen and duration of treatment. Therefore, treatment options described in different works are based on individual experience of patient management. The development of molecular allergology opens new perspectives for diagnosis and treatment of this disease. New antigenic components of *A. fumigatus* are released and new vaccine for antigen-specific immunotherapy are developed. But efficiency and expediency of this diagnostic and treatment method need to be investigated.

Keywords: allergic bronchopulmonary aspergillosis, aspergillosis, asthma, molecular allergology.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2018, 4

*T.O. Pertseva, doctor of medical science, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine,
SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»
9, Dzerzhinsky str., Dnipro, Ukraine, 49000; tel.: +38 (056) 227-99-66; e-mail: tpertseva@dma.dp.ua*

Т.О. Перцева:

ORCID iD

orcid.org/0000-0001-6998-4974**К.Ю. Гашинова:**

ORCID iD

orcid.org/0000-0003-2955-9687**Д.О. Сокур:**

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-2585-1739