

О.М. Охотнікова, О.І. Усова

Охотнікова Олена Миколаївна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1
 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ
 Усова Олена Іванівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 1
 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Алергічний бронхолегеневий аспергільоз

Алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА) — хронічне інфекційно-алергічне захворювання бронхів та легень, спричинене грибами роду *Aspergillus*. АБЛА — лише одна з форм аспергільозу — специфічного мікозу, що викликається різними видами гліснівних грибів роду *Aspergillus* і проявляється залученням переважно системи органів дихання в результаті алергічної перебудови.

Форми аспергільозу:

- інвазивний легеневий аспергільоз (септицемічний);
- неінвазивний легеневий аспергільоз (сапрофітний);
- хронічна та гостра аспергілома;
- гнійний бронхіт.

Аспергільоз алергічної природи:

- атопічна бронхіальна астма (БА), опосередкована імуноглобуліном (Ig) Е-сенсibiliзацією до спор гриба;
- екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА);
- АБЛА.

Розвиток АБЛА можливий при тривалому лікуванні пацієнтів з тяжкою БА за допомогою глюкокортикостероїдів (ГКС) та антибіотиків.

Уперше АБЛА описаний К.Ф. Hinson та співавторами (1952) у пацієнтів з нестабільним перебігом БА та рецидивуючою лихоманкою. Відомостей щодо поширеності АБЛА в загальній популяції немає, проте сьогодні АБЛА не вважають рідкісним захворюванням. Чимало зарубіжних авторів переконані, що у всіх випадках еозинофільних інфільтратів у хворих на БА перш за все слід думати про АБЛА. Загалом поширеність АБЛА серед хворих на БА не перевищує 1–2%, в Україні — 2,9% (Osmanov A., Denning D.W., 2015; Moss R.B., 2016).

БА із сенсibiliзацією до грибів *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) виявлена у 3,6%, АБЛА — у 5,4% дітей з муковісцидозом (Zhou Y. et al., 2015).

Небезпека деструктивних змін, що розвиваються в пацієнтів з АБЛА, диктує необхідність виключення цього захворювання у кожного хворого на хронічну БА.

Етіологія

Аспергільоз — перший за частотою мікоз легень.

Збудником АБЛА в більшості випадків є *A. fumigatus* (Patterson R. et al., 1986; Fairs A. et al., 2010b), однак відомі випадки АБЛА, спричинені *A. terreus* та *A. niger* (Митрофанов В.С., Свищевская Е.В., 2013).

Гриби роду *Aspergillus* значно поширені в природі й переважно відносяться до сапрофітів. Основне місце їх існування — органічні маси, що погнили, вологі приміщення, болотисті місцевості, верхня частина перегною. Їх виділяють з ґрунту, повітря і навіть сірчаних джерел і дистильованої води. Джерелами аспергілю є вентиляційні, душові системи; старі подушки та книги; кондиціонери, інгалятори, зволожувачі повітря; будівельно-ремонтні роботи; ґрунт кімнатних рослин; трава, що гние; сіно; харчові продукти (овочі, горіхи, мелений чорний перець, чай у пакетиках). Спори грибів наявні в повітрі у будь-яку пору року, їх концентрація підвищується при високій вологості взимку та восени.

Спори грибів вдихають з повітрям, вони потрапляють у респіраторний тракт, колонізуються в бронхіальному секреті та проростають при температурі 35 °С. Малий розмір спор дозволяє їм успішно досягати респіраторних бронхіол. Спори діаметром 1–2 мкм проникають на периферію легень, викликаючи алергічний альвеоліт, діаметром 10–12 мкм — залишаються у проксимальних бронхах, зумовлюючи розвиток АБЛА.

Гриби виділяють токсин — афлатоксин — і секретують протеолітичні ферменти, що викликають пошкодження респіраторного тракту.

Виникнення АБЛА спричиняють хронічне запалення і затримка мокротиння в дистальних бронхах (наприклад при муковісцидозі).

Патогенез

АБЛА — стан, індукований переважно *A. fumigatus*, при якому розвивається гіперчутливість легень або хронічне запальне захворювання легень в імунокомпетентних осіб, спричинене комбінованою алергічною реакцією I, III та IV типу за класифікацією P.G.H. Gell, R.R.A. Coombs (Eds.) (1963) у відповідь на постійну експозицію антигенів *Aspergillus* (ендо- чи екзогенну) (Фещенко Ю.І., Рекалова Е.М., 2011; Knutsen A.P. et al., 2012).

Пацієнти з АБЛА — це здебільшого хворі на БА та муковісцидоз, що мають атопію і генетично детерміновану Т-клітинну відповідь за Th₂-типом, ймовірно спричинену поліморфізмом α-ланцюга рецептора інтерлейкіну (IL)-4Rα і антигенів HLA-DR2 локусу D на 6-й хромосомі лімфоїдних клітин (Knutsen A.P., 2011).

Провідні чинники патогенезу АБЛА: імунологічні пошкодження I, III та IV типу.

Пусковий механізм формування АБЛА: гостра респіраторна інфекція + інгалювання спор грибів *A. fumigatus* у критичній кількості + фіксація та розростання цих грибів на пошкоджених ділянках дихальних шляхів. Для розвитку процесу, ймовірно, необхідна попередня сенсibiliзація. Спори *A. fumigatus*, потрапляючи у бронхи, знаходять у в'язкому секреті відповідні умови для зростання. Окремі гіфи зростаючих грибів можуть проникати до базальної мембрани. Кардинальна відмінність АБЛА: спори *Aspergillus* добре зростають при температурі тіла і формують міцелій у просвіті субсегментарних бронхів, унаслідок чого кількість антигену збільшується і відбувається його постійне надходження в тканини.

При взаємодії антигену з імунною системою організму утворюються IgE-, A- та G-антитіла. Зв'язування алергену грибів з IgE-антитілами призводить до активації клітин-мішеней, вивільнення медіаторів алергії, підвищення рівня загального IgE і специфічних IgE-антитіл, алергічного запалення стінок бронхів з інфільтрацією нейтрофілами, еозинофілами (Кулешов А.В., Чучалин А.Г., 1997).

Імунні порушення пов'язані з IL-4Rα, IL-10, CD-86, T-хелперною Th₂-відповіддю інтерферону γ, C57BL/6 тощо. Розвивається хемокіноопосередкована відповідь CD-4⁺ Th₂-лімфоцитів, що супроводжується високим рівнем загального і специфічного IgE у сироватці крові, підвищенням концентрації IL-4, -5 та -13, з розвитком еозинофільного запалення дихальних шляхів (Фещенко Ю.І., Рекалова Е.М., 2011; Knutsen A.P., 2011).

Ідентифіковано 19 алергенів *A. fumigatus*, які мають і ферментну активність: протеолітичні ферменти з еластазою і колагеназою активністю, ендотоксини, що сенсibiliзують макроорганізм. Протеази стимулюють вироблення клітинами бронхіального епітелію прозапальних цитокінів IL-8 та -6, MCP-1, посилюють патологічні ефекти алергенів, внаслідок чого запускається імунопатологічна реакція (Kauffman H.F. et al., 2000; Fairs A. et al., 2010a).

Аспергілі виділяють гліутоксин, що блокує функцію війок, макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів та індукує апоптоз імунних клітин. Інші продукти зменшують окисдаційний кілінг, інактивують комплемент, зменшують продукцію прозапальних цитокінів, сприяють адгезії мікроміцетів до епітелію, інгібуючи його проліферацію та апногенез, викликають роз'єднання епітеліальних клітин, спричиняючи проростання гіфів крізь епітелій (Fairs A. et al., 2010a; Фещенко Ю.І., Рекалова Е.М., 2011). Афлатоксин та протеолітичні ферменти аспергілю призводять до розвитку типових центральних бронхоектазів. У бронхоектастичних порожнинах, у свою чергу, можуть розвиватися колонії грибів, які стають джерелом антигенів.

У цих місцях можуть формуватися інфільтрати (Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В., 2013).

Більш важливий компонент патогенезу АБЛА — пошкодження судин легень імунними комплексами. Провідна патогенетична роль імунологічного пошкодження III типу підтверджується такими фактами:

- виявлення великих кількостей преципітуючих IgG-антитіл;
- розвиток алергічних реакцій пізнього типу на *A. fumigatus* (через 4–10 год);
- виявлення мононуклеарної інфільтрації в біоптатах шкіри на ділянці пізньої реакції;
- виявлення депозитів Ig та компонента С3 комплементу в судинному ендотелії легень;
- можливість перенесення пізніх шкірних реакцій і легеневого пошкодження від людини до мавпи за допомогою сироватки крові хворого на АБЛА з подальшою інгаляцією антигену *Aspergillus* (Кулешов А.В. і соавт., 2009; Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В., 2013).

Взаємодія антигену грибів з IgE- і IgG-антитілами викликає легеневі пошкодження. Вивільнені активованим антигеном мононуклеарними клітинами цитокіни (IL-4, -13 та -5) стимулюють секрецію IgE та еозинофілію. Аспергілі перетворюють С3-компонент комплементу на активований С3а, виділяють токсичний для лімфоцитів білок, що володіє рибонуклеазною активністю і бере участь у пошкодженні тканин. Таким чином, у розвитку патологічних змін при АБЛА беруть участь як імунні, так і неімунні механізми, які прямо чи побічно сприяють деструктивному процесу (Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М., 2011).

До групи ризику розвитку мікогенної алергії відносять осіб з БА, хронічним бронхітом, особливо пов'язаних із грибами за родом діяльності (тваринників, робітників мікробіологічних підприємств, працівників аптек, бібліотек, птахівників, складальників грибів та ін.), а також хворих на муковісцидоз, особливо з ознаками імунної недостатності (тривале застосування системних ГКС, що призводить до дисфункції макрофагів і пригнічення Т-лімфоцитів, цитостатичної хімотерапії, що спричиняє нейтропенію ($<0,5 \cdot 10^9$), тривалий агранулоцитоз при лейкозії, алластичній анемії, хронічному гранулематозі, дисфункції гранулоцитів (хронічна гранулематозна хвороба, синдром Чеджак — Хігаші), цукровому діабеті та ін.

Узагальнюючи всі стани, при яких визначаються або відіграють роль аспергілі, можна виділити носійство/колонізацію, інвазію та алергічний стан, при цьому мікросенсибілізація та алергія можуть набувати домінуючого самостійного характеру. Для пацієнтів з дефектами імунної системи аспергільозне носійство/колонізація дуже небезпечні й можуть легко перейти в інвазію та дисемінацію.

Однак зазначимо, що наявність фунгальної сенситивізації при БА не завжди свідчить про діагноз АБЛА. Такий стан названо «тяжка БА із фунгальною сенситивізацією» (severe asthma with fungal sensitization — SAFS) за умови, коли при наявності тяжкої БА та грибкової сенситивізації не досить критеріїв для встановлення діагнозу АБЛА (Fairs A. et al., 2010b; Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М., 2011).

Клінічна картина

Виділяють 5 стадій перебігу АБЛА (Patterson R. et al., 1982; 1986) (табл. 1).

У 90% випадків АБЛА виникає у хворих на atopічну БА.

Пусковим механізмом формування АБЛА, ймовірно, є гостра респіраторна інфекція, грип, пневмонія, гострий бронхіт, що проявляється підвищенням температури тіла, відходженням своєрідного коричневого, сірого чи білого мокротиння з мукоїдними пробками, що відзначено в анамнезі у всіх хворих на АБЛА, а також інгалювання спор грибів *Aspergillus spp.* у критичній кількості.

Таблиця 1. Стадії АБЛА

Стадії	Ознаки
I. Гостра	Рівень IgE >1500 нг/мл Еозинофілія $>1000/\text{мм}^3$ «Летючі» інфільтрати на рентгенограмі легень
II. Ремісія	Рівень IgE 160–300 нг/мл (незначно вищий за норму) Кількість еозинофілів у крові в нормі «Летючі» інфільтрати не визначають
III. Загострення	Показники відповідають I стадії
IV. Кортикостероїдозалежна БА	Рівень IgE ≥ 1000 нг/мл Помірне підвищення еозинофілії (рідко) Визначають «летючі» інфільтрати в легенях
V. Фіброз легеневої тканини	Прогресуюча дихальна недостатність, «стовові легень»

Захворювання зазвичай починається гостро, частіше в холодну, сиру пору року з підвищенням температури тіла від субфебрильної до високої фебрильної. З'являється чи посилюється кашель з виділенням слизувато-гнійного мокротиння, іноді з домішкою крові та коричневими утвореннями у вигляді зліпків бронхів. Хворі скаржаться на біль у грудній клітці, що нагадує плеуральний, виражену загальну слабкість, нездужання. Симптоми БА зазвичай посилюються. При огляді відзначають блідість шкірних покривів, ознаки інтоксикації.

Крім ознак, характерних для БА у фазу загострення, у близько половини випадків, частіше у верхніх відділах легень, виявляють ділянки притуплення перкуторного звуку, над якими прослуховують вологі хрипи.

При рентгенологічному дослідженні виявляють поодинокі чи множинні інфільтрати, які іноді займають майже половину частки легень (частіше верхньої). У крові — еозинофілія $>20\%$, помірний лейкоцитоз і підвищення швидкості осідання еритроцитів. У мокротинні більшість клітин становлять еозинофіли (Кулешов А.В. і соавт., 2009; Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В., 2013).

Клінічна картина АБЛА строката і різноманітна: від епізодів тяжкої БА з мігруючими інфільтратами до легких нападів, які важко відрізнити від грибкової БА. На початку хвороби АБЛА не обов'язково представлено загостренням БА, може бути і неастматичний епізод із характерними симптомами: інфільтратами, периферичною та місцевою еозинофілією і посиленою імунною відповіддю. Слідом за неастматичним періодом може розвинути астматичний.

Представлені стадії АБЛА не відповідають фазам розвитку захворювання і виділені для полегшення діагностики та визначення тактики терапії, що дозволяє значною мірою запобігти деструктивним змінам у легенях (Кулешов А.В., Чучалин А.Г., 1997).

I стадія (гостра) характеризується малопродуктивним кашлем, задишка може бути відсутня. Може розвинути астматичний статус. Виявляють значне підвищення рівня IgE в сироватці крові та еозинофілію. Успішно контролювати перебіг БА дозволяє застосування преднізолону, дозу інгаляційних ГКС визначають залежно від тяжкості перебігу БА.

У пацієнтів, у яких застосування преднізолону у знижених дозах привело до відсутності регіональних інфільтратів у легенях протягом 6 міс, можна констатувати ремісію (II стадія захворювання). У цих хворих перебіг БА добре контролюється, але можуть розвиватися «летючі» інфільтрати в легенях, що супроводжуються підвищенням концентрації IgE. Тому необхідно контролювати коливання рівня IgE протягом II стадії захворювання.

При загостренні (III стадії) відзначають інфільтрати в легенях на рентгенограмі та підвищення рівня IgE. Застосування преднізолону сприяє розсмоктуванню інфільтратів, але доза препарату залежить від ефективності контролю БА.

На IV стадії пацієнту необхідне застосування ГКС у зв'язку із загостренням перебігу БА. На цій стадії рівень IgE не знижується до норми.

При правильно підбраному лікуванні V стадію (фіброз) виявляють рідко. Прогноз на цій стадії несприятливий, тактика лікування — корекція дихальної недостатності.

Патоморфологія АБЛА

Характерна триада патоморфологічних ознак:

- еозинофільна легенева інфільтрація;
- мукоїдна закупорка бронхів;
- неказеозний гранулематоз стінки бронхів і перибронхіальної тканини, що веде у частини хворих до розвитку бронхоектазів. Бронхоектази при АБЛА мають центральну локалізацію, що є патогномонічною ознакою хвороби.

У паренхімі легень — велика кількість гранульом із центральним некрозом, багатоядерними гігантськими клітинами і еозинофільною інфільтрацією.

Бронхи розширені та заповнені густим слизом і ексудатом, у якому можна знайти гіфи грибів. Альвеоли потовщені, депозити імунних комплексів.

При АБЛА на тлі кортикостероїдозалежної БА в біоптатах легень відзначають десквамативний альвеоліт і фібринозний тромбоз дрібних судин без ознак еозинофілії та васкуліту.

Діагностика

Класичні критерії діагностики АБЛА сформульовані М. Rosenberg та співавторами (1977) з виділенням «великих» і «малих» ознак АБЛА.

- «Великі» ознаки:
 - наявність БА (розвиток АБЛА не залежить від тяжкості БА);

- еозинофілія (>500 в 1 мм³ у 80% хворих);
 - персистуючі та транзиторні легеневі інфільтрати (у 85% хворих);
 - центральні бронхоектази (у 80% хворих);
 - підвищення рівня загального IgE >1000 МО/мл (можливо, >1000 нг/мл, що відповідає 416 МО/мл);
 - виявлення преципітуючих IgG-антитіл до аспергіл (методом імуноелектрофорезу);
 - наявність специфічних IgE- та IgG-антитіл (анти-*A. fumigatus*);
 - шкірна гіперчутливість негайного типу до антигенів аспергіл (позитивні шкірні прік-тести).
- «Малі» ознаки:
- виявлення міцелію аспергіл в мокротинні;
 - відходження з мокротинням пробок і зілпків бронхів;
 - пізня шкірна реакція з антигеном аспергіл.

На сьогодні критерії діагнозу АБЛА такі:

- бронхіальна обструкція — епізодична чи постійна;
- еозинофілія периферичної крові;
- еозинофілія мокротиння та бронхоальвеолярного лаважу;
- позитивні серологічні проби з антигеном аспергіл;
- позитивні шкірні проби з антигеном аспергіл;
- «летючі» або постійні інфільтрати в легенях (рентгенологічно);
- центральні бронхоектази;
- різко підвищений рівень загального IgE у крові;
- наявність специфічних IgE- та/чи IgG-антитіл до аспергіл;
- культурально виділений ідентифікований збудник (*Aspergillus*).

У різні періоди АБЛА вищенаведені ознаки виявляють з неоднаковою частотою. Найбільш постійними й найбільш ранніми з них є перші чотири, інші критерії підтверджують діагноз. Однак якщо імунологічні проби можуть бути проведені в ранні терміни діагностики, то такі клінічні ознаки, як «летючі» інфільтрати в легенях і тим більше бронхоектази, виявляють лише в пізні періоди хвороби (Паттерсон Р. і соавт., 2000; Kurup V.P. et al., 2006; Кулешов А.В. і соавт., 2009; Zhou Y. et al., 2015).

Зниження життєвої ємності легень відзначають у 60%, еозинофілію периферичної крові — у 80%, центральні чи проксимальні мішечкуваті бронхоектази, особливо у верхніх частках, — у 80% пацієнтів з АБЛА.

Показано, що бронхоектази можуть виникати внаслідок виділення мікроміцетами і еозинофілами протеолітичних ензимів. У бронхоектатичних порожнинах, у свою чергу, можуть розвиватися колонії грибів, які стають постійним джерелом антигенів.

Легеневі інфільтрати реєструють у близько 85% хворих. Так, типово рентгенологічною ознакою АБЛА є масивні гомогенні несементарні тіні з переважною локалізацією у верхній ділянці легень; мають тенденцію до швидкого переміщення з одного боку на інший з рецидивами в ділянці початкового ураження, що зумовлено обструкцією бронхів слизовими пробками. Бронх, заповнений слизом, на рентгенограмі дає затемнення у вигляді «стрічки» або «пальця рукавички». Такі тіні характерні для захворювання (Фещенко Ю.І., Рекалова Е.М., 2011), вони можуть змінюватися після відкашлювання слизової пробки. На знімках можлива наявність кільцеподібних чи паралельних тіней («трамвайні рейки»), які представляють собою запалені бронхи. Відзначають овоїдні прикореневі ущільнення, а також великі кільцеподібні тіні, схожі на каверни. Однак подекуди при АБЛА не спостерігають ніяких рентгенологічних змін.

Діагноз АБЛА повинен передбачатися у всіх пацієнтів з горнозалежною БА, муковісцидозом та при поєднанні БА з вищезазначеними рентгенологічними ознаками (Knutsen A.P. et al., 2012; Baxter C.G. et al., 2013).

При бронхоскопічному дослідженні у пацієнтів, які тривало хворіють, виявляють персистуючі інфільтрати в легенях за наявності так званих центральних бронхоектазів у великих та середніх бронхах, тоді як дрібні бронхи залишаються інтактними. Така картина майже патогномонічна при АБЛА.

Шкірні тести з екстрактом з *A. fumigatus* (скарифікаційні та прік-тести) дають реакцію негайного типу майже у всіх хворих на АБЛА. Однак ця реакція свідчить про наявність IgE-зумовленої сенсibiliзації, яку часто відзначають у хворих з atopічною БА без аспергілозу і яка не є специфічною у хворих на АБЛА (Kauffman H.F. et al., 2000). Для виявлення IgE-зумовленої гіперчутливості застосовують метод внутрішньошкірного тестування, який у деяких випадках викликає виражені реакції негайного типу, провокуючи системні чи анафілактичні реакції. Позитивні внутрішньошкірні тести в більшості хворих виражаються

двома типами реакцій: негайною та пізньою. Останні проявляються через 4–8 год у вигляді набряку, гіперемії та іноді некрозу в центрі. Така реакція характерна для III, IgG-зумовленого, типу гіперчутливості.

Лабораторні методи дослідження

Рівень загального IgE у сироватці крові (метод імуноферментного аналізу) зазвичай вищий, ніж при atopічній БА, — >1000 нг/мл. Методом радіосорбентного тесту можна виявити специфічні IgE до *A. fumigatus*.

Серологічна діагностика

Серологічна діагностика включає:

1. Визначення галактомананового антигену *A. fumigatus* у сироватці крові, спинномозковій рідині, сечі тощо за допомогою радіоімунологічного методу чи методу ELISA. Галактоманановий антиген — компонент клітинної стінки аспергіл — виявляють при активному розвитку грибкової інфекції, частіше — при інвазивному аспергілозі.

2. Визначення специфічних антитіл у сироватці крові:

- IgG (при діагностиці хронічного некротизуючого аспергілозу, аспергіломи);
- для АБЛА характерне поєднання специфічних IgE і IgG-антитіл (лікування ГКС знижує титри обох типів антитіл аж до помилково негативних результатів);
- метод полімеразної ланцюгової реакції — для визначення фрагментів нуклеїнових кислот аспергіл або продуктів їх обміну, наприклад глікану і маніту (можливо, до 25% хибнопозитивних результатів) — додаткова діагностика.

Виділення збудника аспергілозу важливе для етіологічного підтвердження діагнозу, але вирішального значення для діагностики власне АБЛА воно не має. Однак, враховуючи складності діагностики різних форм аспергілозу, у спірних випадках необхідно мати на увазі можливість мікробіологічної діагностики: мікроскопія мокротиння, бронхоальвеолярний лаваж, пофарбовані препарати біоптату на наявність аспергіл. При мікроскопічному дослідженні мокротиння часто (але не завжди) вдається виявити елементи міцелію гриба, а також отримати культуру *A. fumigatus* на кров'яному чи мальтозному агарі.

У виняткових випадках досліджують посіви крові, спинномозкової рідини на середовище Сабуро, Чапека — Докса (у імуноскомпроментованих осіб виявлення культури аспергіл, найімовірніше, свідчить про інвазивний аспергілоз), а також для діагностики інтенсивності екзогенного надходження міксоміцетів — виявлення секреторного IgA до антигенів грибів та микотоксинів у слині.

Диференційний діагноз

Диференційний діагноз проводять з низкою схожих за клінікою захворювань: у разі поєднання БА з еозинофіліями легневими інфільтратами іншого (неаспергілозного) походження, бактеріальною пневмонією, карциномою, туберкульозом, муковісцидозом, ЕАА, синдромом Леффлера, кандидамікозом, іншими видами респіраторних захворювань, зумовлених *Aspergillus* (аспергілома, аспергілозна БА, інвазивний септицемічний аспергілоз) (Паттерсон Р. і соавт., 2000; Кулешов А.В. і соавт., 2009; Greenberger P.A. et al., 2014).

В.С. Митрофанов, О.В. Свірцьєвська (2013) пропонують перелік захворювань, з якими необхідно проводити диференційну діагностику (табл. 2).

Позитивні шкірні тести з алергеном з *A. fumigatus*, а також виявлення специфічних IgE і G підтверджують діагноз АБЛА.

Локалізація інфільтратів у верхніх частках легень і поєднання із субфебрилітетом іноді змушує диференціювати АБЛА з легневим туберкульозом. Основним діагностичним критерієм у цьому разі є еозинофілія та характерні імунологічні показники. Диференційний діагноз із хронічним обструктивним бронхітом ґрунтується на тих самих ознаках, а також на типовій для АБЛА локалізації бронхоектазів.

Аспергілома формується в місцях анатомічних порушень. Міцелій гриба зростає всередині вже утворених каверн, бронхоектатичних порожнин або на ділянках зруйнованої легеневої тканини, неоплазми. Зазвичай у пацієнтів з такими захворюваннями немає atopії. Іноді виявляють аспергілому з наявними загальними симптомами. У цих випадках виявляють літофільні антитіла підкласів IgE і G, як і при АБЛА.

ЕАА, що спричинюється *A. fumigatus*, відзначають дуже рідко, проте добре відомий альвеоліт, зумовлений *A. clavatus*.

Інвазивний септицемічний аспергілоз — системний процес, що відзначається виключно в осіб з імунодефіцитними станами

Таблиця 2. Захворювання, з якими необхідно проводити диференційну діагностику

Групи захворювань	Нозологічні форми
Хронічні запальні захворювання дихальних шляхів, при яких наявні гриби <i>Aspergillus spp.</i> , або має місце специфічна імунологічна відповідь	Хронічний бронхіт з виділенням грибів <i>Aspergillus spp.</i> Атопічна БА з алергією до грибів <i>Aspergillus spp.</i> Інфекційно залежна БА з виділенням грибів <i>Aspergillus spp.</i>
Захворювання, схожі за клінічною симптоматикою, у патогенезі яких роль грибів <i>Aspergillus spp.</i> не встановлена	БА з наявністю інфільтратів, не пов'язаних із грибами <i>Aspergillus spp.</i> Синдром Чарджа – Стросса (алергічний гранулематозний ангіїт)
Інші захворювання та синдроми, роль грибів <i>Aspergillus spp.</i> в генезі яких не виключена	Мукоїдна закупорка бронхів Еозинофільна пневмонія Бронхоцентричний гранулематоз

(первинними чи вторинними), внаслідок тяжких захворювань (лейкемія, саркоїдоз) або при імунодепресивній терапії, у хворих, які отримують імунодепресанти у високих дозах при лікуванні пухлин або пересадці органа, при терапії ГКС у високих дозах, опроміненні. У клініці захворювання відзначають пневмонію, мікотичні абсцеси, хронічні гранульоми. В окремих випадках можна виявити преципітучі антитіла до *A. fumigatus*, проте в умовах імунодепресії імунологічні тести можуть бути негативні.

Лікування пацієнтів з АБЛА

Основними принципами лікування є терапія, спрямована на зниження активності *A. fumigatus* і зменшення ступеня сенсibiliзації організму.

Препаратом вибору є метилпреднізолон. Показано, що протягом 2 міс після початку лікування препаратом загальний рівень IgE у сироватці крові знижується як мінімум на 35%. Для I, III і IV стадії доза преднізолону становить 0,5 мг/кг маси тіла на добу. Зазвичай цього достатньо, щоб інфільтрати в легенях зникли протягом 2–4 тиж. Клінічне поліпшення в поєднанні з позитивною рентгенологічною динамікою — підстава для інтермітуючого прийому препарату в дозі 0,5 мг/кг через день протягом 2–3 міс з поступовою відміною.

Ця схема лікування дозволяє контролювати перебіг БА. Скасування преднізолону у пацієнтів із БА IV стадії може призвести до загострення БА. Кінцевою метою терапії АБЛА є стабільний перебіг БА і профілактика рецидивів еозинофільних інфільтратів.

При поєднанні АБЛА та муковісцидозу дозу ГКС підвищують до 2 мг/кг протягом 1 тиж, потім 1 мг/кг — 1 тиж (або 2 мг/кг через день — 1 тиж), потім 0,5 мг/кг/добу протягом 3 міс з повною відміною під контролем рентгенографії легень та динаміки зниження загального IgE (Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М., 2011).

Застосування антифунгальних препаратів у лікуванні пацієнтів з АБЛА I–III стадії — серйозна помилка щодо тактики ведення цих хворих. У цьому разі загибель гриба зумовлює викид антигенів та активацію процесу. Тому лікування антифунгальними препаратами рекомендують проводити лише в стадії ремісії (Паттерсон Р. і соавт., 2000).

Препарати, активні проти актиноміцетів:

- ітраконазол 200 мг/добу (у дітей зазвичай 10 мг/кг/добу);
 - амфотерицин В 1–1% мг/кг внутрішньовенно, інгаляційно, всередину;
 - каспифунгін — препарат нового покоління протигрибкових засобів з групи ехінокандинів, які мають високу чутливість до *A. fumigatus* у дозі 50 мг (іноді 70 мг) внутрішньовенно повільно впродовж 1 год, 1 раз на день у дорослих, у дітей добова доза — 50 мг/м² 1 раз на день;
 - вориконазол — 4–6 мг/кг.
- Ітраконазол — сучасний антифунгальний препарат широкого спектру дії класу триазолів — препарат вибору при АБЛА. Курс лікування становить 1–1,5 міс.

Антифунгальна активність амфотерицину В на сьогодні становить близько 35%, проте застосування його сучасної ліпосомальної форми обнадіює, особливо при поєднанні АБЛА та муковісцидозу (Baxter C.G. et al., 2013; Ram B. et al., 2016).

Інші антифунгальні засоби, що проходять через гематоенцефалічний бар'єр, застосовують переважно при інвазивному аспергілозі чи при дисемінації АБЛА в імунодефіцитних хворих.

Інгаляційні антифунгальні препарати по 2,5 мг в 2,5% суспензії 2–3 рази на добу в комплексі з ністатином 3–4 млн Од. всередину і у формі аерозолу самостійної ролі при АБЛА не відіграють і можуть бути застосовані лише в комплексі допоміжної терапії.

Флуконазол неактивний проти *Aspergillus spp.*

Як додаткову комплексну терапію на сьогодні ефективно застосовують анти-IgE-препарати. Розглядають також можливості застосування анти-IL-4 та анти-IL-13-препаратів (Fairs A. et al., 2010a; Jat K.R. et al., 2015).

Специфічну імунотерапію з використанням грибкових алергенів не застосовують, оскільки це може призвести до небажаних ускладнень внаслідок високого ступеня реактивності організму до грибкових антигенів (Fairs A. et al., 2010a).

Перебіг і прогноз

Одужання після гострого періоду настає рідко, частіше хвороба набуває хронічного перебігу з повторюваними епізодами еозинофільних інфільтратів і формуванням пневмосклерозу, центральних бронхоектазів, легеневої та легенево-серцевої недостатності. Можливе утворення порожнин, а також так званого бронхоцентричного гранулематозу — розташованих перибронхіально неказеозних гранульом, багатих еозинофілами. Є і повідомлення про розвиток дисемінованого аспергілозу у хворих на АБЛА, які отримували масивну терапію ГКС.

Первинна профілактика

Для пацієнтів з різко вираженим імунодефіцитом необхідно проводити заходи, спрямовані на запобігання надходженню коїдів аспергілу у повітря: використання приміщень або камер з ламінарними потоками повітря, встановлення різних шлюзів між приміщеннями і повітряних фільтрів.

У палатах хворих зі зниженим імунітетом не слід поміщати кімнатні рослини. При перших проявах захворювання пацієнта слід ізолювати, видалити кімнатні квіти, проконтролювати повітроводи, кондиціонери та сирі поверхні.

Профілактика рецидивів

Для імуноскопроментованих осіб — заборона земляних робіт, контактів з тваринами, обмеження перебування в заборонених і вологих місцях, заборона споживання несвіжих і запліснялих продуктів, сирів тощо.

Список використаної літератури

- Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свирицкая Е.В. (2009) Аллергический бронхолегочный аспергиллез: проблемы диагностики и терапии. Пульмонология, 6: 107–112.
- Кулешов А.В., Чучалин А.Г. (1997) Аллергический бронхолегочный аспергиллез. РМЖ (Русский медицинский журнал), 5(17): 1131.
- Митрофанов В.С., Свирицкая Е.В. (2013) Аспергиллез легких. Фолиант, Санкт-Петербург, 184 с.
- Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбенгер П.А. (2000) Аллергические болезни: диагностика и лечение. ГЭОТАР, Москва, 768 с.
- Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М. (2011) Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Здоров'я України, 3(15): 9–10.
- Baxter C.G., Dunn G., Jones A.M. et al. (2013) Classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. J. Allerg. Clin. Immunol., May 29 [Epub. ahead of print].
- Fairs A., Agbetele J., Hargadon B. et al. (2010a) IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 182(11): 1362–1368.
- Fairs A., Wardlaw A.J., Thompson J.R., Pashley C.H. (2010b) Guidelines on ambient intraluminal airborne fungal spores. J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 20: 490–498.
- Gell P.G.H., Coombs R.R.A. (Eds.) (1963) Clinical Aspects of Immunology. 1st ed. Oxford, England.
- Greenberger P.A., Bush R.K., Demain J.G. et al. (2014) Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 2(6): 703–708.
- Jat K.R., Walla D.K., Khairwa A. (2015) Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev., 11: CD010288.
- Hinson K.F., Moon A.J., Plummer N.S. (1952) Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. Thorax, 7(4): 317–333.
- Kauffman H.F., Tomee J.F., van de Riet M.A. et al. (2000) Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. J. Allergy Clin. Immunol., 105: 1185–1193.
- Knutsen A.P. (2011) Immunopathology and immunogenetics of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergy, 2011: 1–9.
- Knutsen A.P., Bush R.K., Demain J.G. et al. (2012) Fungal diseases of the lower airway task force. Fungi and allergic lower respiratory diseases. J. Allergy Clin. Immunol., 129: 280–291.
- Kurup V.P., Knutsen A.P., Moss R.B., Bansal N.K. (2006) Specific antibodies to recombinant allergens of *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis patients with ABPA. Clin. Mol. Allerg., 4: 11.

Moss R.B. (2016) Treating allergic bronchopulmonary aspergillosis: the way forward. *Eur. Respir. J.*, 47(2): 385–387.

Osmanov A., Denning D.W. (2015) Burden of serious fungal infections in Ukraine. *Mycoses*, 58 Suppl. 5: 94–100.

Patterson R., Greenberger P.A., Halwig J.M. et al. (1986) Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch. Intern. Med.*, 146: 916–918.

Patterson R., Greenberger P.A., Radin R.C., Roberts M. (1982) Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Staging as an aid to management. *Ann. Intern. Med.*, 96: 286–291.

Ram B., Aggarwal A.N., Dhooria S. et al. (2016) A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Asthma*, 53(5): 517–524.

Rosenberg M., Patterson R., Mintzer R. (1977) Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann. Intern. Med.*, 86: 405–414.

Zhou Y., Xu D., Zhang Y. et al. (2015) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in children. *Pediatr. Int.*, 57(2): e73–e76.

Одержано 27.06.2018

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Яка з форм легеневого аспергілозу не має алергічної природи?

- атопічна БА, опосередкована IgE-сенсibiliзацією до спор гриба
- ЕАА
- аспергілома
- АБЛА

2. Найчастішим збудником АБЛА є:

- *A. fumigatus*
- *A. clavatus*
- *A. flavus*
- *A. niger*

3. Який діаметр спор аспергіл спричиняє розвиток АБЛА?

- 1–2 мкм
- 10–12 мкм
- не має значення

4. Який характер поширення збудника відзначають при АБЛА?

- інвазивний бронхолегеневий
- неінвазивний бронхолегеневий
- неінвазивний шлунково-кишковий

5. Які імунопатологічні реакції (поряд з іншими) преважують у патогенезі АБЛА?

- гіперчутливості негайного типу
- гіперчутливості уповільненого типу
- імунотоксичні реакції

6. Які серологічні показники відносять до «великих» ознак діагностики АБЛА?

- підвищення рівня загального IgE >1000 МО/мл

- виявлення преципітуючих IgG-антитіл до аспергіл
- наявність специфічних IgE- та IgG-антитіл до *A. fumigatus*
- позитивний галактоманановий тест

7. Які з перерахованих діагностичних ознак не часто зустрічаються при АБЛА?

- еозинофілія
- легеневі інфільтрати
- центральні бронхоектази
- кровохаркання

8. Які препарати є пріоритетними в лікуванні АБЛА?

- антифунгальні
- ГКС
- анти-IgE-препарати
- специфічна імунотерапія

9. У якій стадії АБЛА раціонально застосовувати антифунгальні препарати?

- в гостру
- в стадії ремісії
- при фіброзі легень

10. Який з перерахованих антифунгальних препаратів неефективний проти *A. fumigatus*?

- ітраконазол
- амфотерицин В
- каспотерицин
- вориконазол
- флуконазол

Для отримання сертифіката дайте відповідь на тестові запитання в режимі on-line на сайті журналу www.umj.com.ua або надішліть ксерокопію сторінок з відповідями разом з контактною інформацією за адресою: 01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

КОНТАКТНІ ДАНІ:

ПІБ _____

Поштова адреса: індекс _____

область _____

район _____

місто _____

вулиця _____

будинок _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____