

Аллергический бронхолегочный аспергиллез у больных бронхиальной астмой: результаты проспективного исследования

Я.И. КОЗЛОВА, Е.В. ФРОЛОВА, Л.В. ФИЛИПОВА, А.Е. УЧЕВАТКИНА, О.В. ААК, Н.Н. КЛИМКО

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка частоты микогенной сенсибилизации и развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) у больных бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. Обследовали 140 больных БА — провели аллергологическое (кожные тесты с грибковыми аллергенами, уровень общего IgE, специфических IgE к грибковым аллергенам) и микологическое (микроскопия и посев респираторных биосубстратов) исследование. По показаниям выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки. Выделили группы пациентов с АБЛА и тяжелой БА с микогенной сенсибилизацией.

Результаты. Частота микогенной сенсибилизации у больных БА составила 36%, основные грибковые аллергены — *Aspergillus* и *Alternaria*. У больных БА частота развития АБЛА достигает 4%, тяжелой БА с микогенной сенсибилизацией — 11%. **Заключение.** Представленные современные критерии диагностики помогут практикующим врачам своевременно выявить АБЛА, предупредить прогрессирование заболевания и начать противовоспалительную и специфическую антимикотическую терапию.

Ключевые слова: аллергический бронхолегочный аспергиллез, бронхиальная астма, микогенная аллергия, *Aspergillus spp.*

Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma: Results of a prospective study

Ya.I. KOZLOVA, E.V. FROLOVA, L.V. FILIPPOVA, A.E. UCHEVATKINA, O.V. AAK, N.N. KLIMKO

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To estimate the frequency of fungal sensitization and the incidence of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in asthmatic patients.

Subjects and methods. A total of 140 asthmatic patients were examined. They underwent allergologic (skin tests for fungal allergens, estimation of total and fungal allergen-specific IgE levels) and mycological (microscopy and inoculation of respiratory biosubstrates) examinations. Chest computed tomography, when indicated, was done. A group of patients with ABPA and that of patients with severe asthma and fungal sensitization were identified.

Results. The frequency of fungal sensitization in asthmatic patients was 36%; the main allergenic fungi were *Aspergillus* and *Alternaria*. The incidence of ABPA was as high as 4% in the patients with asthma and 11% in those with severe asthma and fungal sensitization.

Conclusion. The given current diagnostic criteria will assist practitioners to identify ABPA, to prevent its progression, and to initiate specific anti-inflammatory and antifungal therapy in due time.

Keywords: allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), asthma, fungal allergy, *Aspergillus spp.*

АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез
БА — бронхиальная астма
БАЛЖ — бронхоальвеолярная лаважная жидкость

ГКС — глюкокортикостероиды
КТ — компьютерная томография

Многие микроскопические грибы (микроспиды) могут вызывать грибковую или микогенную аллергию. Под этим термином понимают клинические проявления аллергических реакций, которые развиваются вследствие контакта с определенными аллергенами грибов [1, 2]. *Aspergillus spp.* — один из наиболее распространенных плесневых грибов, который может быть источником аллергенов как в открытом воздухе современных городов, так и внутри жилых и производственных помещений. Скопления этого микроспиды в сене и компосте обуславливают разновидность такой профессиональной аллергии, как «легкое фермера» [3]. Плесневые грибы рода *Aspergillus* способны колонизировать дыхательные пути и вызывать постоянную аллергенную стимуляцию. У ряда

больных это может привести к развитию «тяжелой бронхиальной астмы (БА) с микогенной сенсибилизацией». Этот новый термин предложен клиницистам в 2006 г. и характеризует БА с неконтролируемым течением, сенсибилизацией к антигенам грибов, отсутствием бронхоэктазов и уровнем общего IgE менее 1000 МЕ/мл [4]. Впоследствии при данной форме БА показана эффективность антимикотической терапии [5].

Кроме того, давно известно, что сенсибилизация к *Aspergillus spp.* — важный патогенетический этап в развитии такого тяжелого хронического заболевания легких, как аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Для этого микоза органов дыхания характерны разнообразные клинические и рентгенологические проявления,

анамнестические данные, указывающие на деятельность, которая может привести к вдыханию большого количества спор *Aspergillus* spp. Например, садоводство, сельскохозяйственная или фермерская работа, строительные-ремонтные работы, проживание рядом с компостными ямами и уборка пыльных помещений (подвалов, чердаков, старинных книг и архивов) [2, 3, 7]. Обязательным условием эффективного лечения АБЛА наряду с рациональной фармакотерапией является проведение профилактических мероприятий. Если контакт с большим количеством плесневых грибов неизбежен, то возможно применение медицинских масок для уменьшения вдыхания спор.

В учреждениях практического здравоохранения часто отсутствует возможность специфического аллергологического обследования больных. Поэтому очень важно, чтобы врачи разных специальностей помнили о возможности развития АБЛА у больных из групп риска. Сочетание характерных анамнестических данных и терапевтически резистентной БА должны стать основанием для направления больных в специализированные микологические и

аллергологические клиники. Для постановки диагноза мы использовали критерии, предложенные R. Agarwal и соавт., 2013. Новые критерии помогут практикующим врачам своевременно выявить АБЛА и начать лечение. Адекватная противовоспалительная и антимикотическая терапия способствует предотвращению прогрессирования этого тяжелого хронического заболевания легких и профилактике инвалидизации пациентов с АБЛА.

Заключение

Частота микогенной сенсибилизации у больных БА составила 36%, основные грибковые аллергены — *Aspergillus* и *Alternaria*. У больных БА частота развития АБЛА достигает 4%, тяжелой БА с микогенной сенсибилизацией — 11%. Всем больным тяжелой БА показано дополнительное аллергологическое и микологическое обследование для выявления АБЛА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, Greenberger PA, Kariuki B, Kita H, Kurup VP, Moss RB, Niven RM, Pashley CH, Slavin RG, Vijay HM, Wardlaw AJ. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:280-291. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.970>
- Аллергология. Под ред. Федосеева Г.Б. СПб.: Норммед-Издат; 2001:98-113. [Allergologiya. Fedoseyev GB. eds. SPb: Nordmedizdat; 2001:98-113. (In Russ.)].
- Пульмонология. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Pul'monologiya. Chuchalin AG. eds. M.: GEOTAR Media, 2009. (In Russ.)].
- Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S, Delhaes L, Sergejeva S. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4:14. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-14>
- Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, Miles J, Morris J, Niven RM. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:11-18. <https://doi.org/10.1164/rccm.200805-737OC>
- Hogan C, Denning DW. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:682-692. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295716>
- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, Moss R, Denning DW; ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;43:850-873. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>
- Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and metaanalysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:936-944.
- Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol*. 2013; 51(4):361-370. <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.738312>
- Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н., Шадринова О.В., Борзова Ю.В., Васильева Н.В. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE program. *Проблемы медицинской микологии*. 2014;1:3-9. [Klimko NN, Kozlova YI, Khostelidi SN, Shadrivova OV, Borzova YV, Vasilyeva NV. The prevalence of serious and chronic fungal diseases in Russian Federation on LIFE program mode. *Problemy meditsinskoi mikologii*. 2014;1: 3-9. (In Russ.)].
- Agarwal R, Chakrabarti A. Clinical manifestations and natural history of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Pasqualotto AC, eds. *Aspergillosis: from diagnosis to prevention*. Springer. 2010:707-724.
- Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest*. 2007;132:1183-1190. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0808>
- Agarwal R, Singh N, Gupta D. Pulmonary hypertension as a presenting manifestation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2009;51:37-40.
- Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest*. 2006;130:442-448.
- Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, Bradding P, Green RH, Motalithas K, Desai D, Pavord ID, Wardlaw AJ, Pashley CH. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1362-1368.
- O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Niven RM, Miles JF, Vyas A, Denning DW. Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1677-1683. <https://doi.org/10.1111/j.13652222.2009.03339.x>
- Moss RB. Critique of trials in allergic bronchopulmonary aspergillosis and fungal allergy. *Med Mycol*. 2006; 44:267-272.
- Agarwal R. What is the current place of azoles in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:363-371. <https://doi.org/10.1586/ers.12.35>
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии. *Терапевтический архив*. 2012;84(3):5-11. [Chuchalin AG. Bronchial asthma: new prospects in therapy. *Terapevticheskij arhiv*. 2012; 84(3):5-11. (In Russ.)].

Поступила 01.11.16