

О. М. Рекалова
**БРОНХІАЛЬНА АСТМА ЯК МАСКА АЛЕРГІЧНОГО БРОНХОЛЕГЕНЕВОГО АСПЕРГІЛЬОЗУ:
ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК МАСКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА: ОСОБЕННОСТИ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Е. М. Рекалова

Резюме

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием со многими фенотипами, среди которых 5–10 % формируют тяжелую астму, рефрактерную к стандартной терапии. Под ее маской может протекать аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), который является самостоятельным заболеванием (МКБ-10: B44.9 — аспергилез неуточненный).

Представлен литературный обзор основных положений, касающихся аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА): определение, патогенез, диагностические критерии, связь разных форм астмы с фунгальной сенсibilизацией и с Th2-ответом, стадии, рентгенологическая картина, алгоритм диагностики при астме и муковисцидозе, характеристика основных применяющихся лабораторных тестов, принципы и алгоритм лечения больных с АБЛА, перспективы лечения. В качестве иллюстрации представлены результаты рентгенологического исследования легких (с компьютерным моделированием) больного с АБЛА (собственное наблюдение).

Ключевые слова: аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), бронхиальная астма, диагностика, лечение.

Укр. пульмонолог. журнал. 2021;29(4):57–63.

Рекалова Елена Михайловна,
ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Заведующая лабораторией клинической иммунологии,
Доктор мед. наук
10, ул. Н. Амосова, 03038, Киев, Украина
Тел.: 38044 270 42 22, pulmonol@ifp.kiev.ua

**ASTHMA AS A MASK OF ALLERGIC BRONCHOPULMONARY
ASPERGILLOSIS: DIAGNOSIS AND
TREATMENT**

О. М. Rekalova

Abstract

Asthma is a heterogeneous diseases with multiple phenotypes, 5–10 % of which are associated with severe course of disease, resistant to standard therapy. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), being a separate disease (ICD-10: B44.9 — aspergillosis unspecified), may mimic asthma.

A literature review of major statements regarding ABPA, focusing on definition, pathogenesis, diagnostic criteria, association of different forms of asthma with fungal sensitization and Th2-response, stage, radiological picture, diagnostic algorithm in asthma and cystic fibrosis, characteristics of major applicable lab tests, principles and algorithm of treatment of ABPA patients, and treatment prospects. Lung radiological data using computer modeling from patient with ABPA (clinical case) has been presented as an illustration.

Key words: allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), asthma, diagnosis, treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(4):57–63.

Olena M. Rekalova,
SO "National institute of phthisiology and pulmonology named
after F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine"
Chief of clinical immunology laboratory
MD, PhD, Doctor of medicine
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine
Tel.: 38044 270 42 22, pulmonol@ifp.kiev.ua

Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним захворюванням з багатьма фенотипами, серед яких 5–10 % пацієнтів формують тяжку бронхіальну астму, яка є рефрактерною до стандартної терапії [1, 2]. Під її маскою може перебігати алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА), який становиться самостійним захворюванням (МКБ-10: B44.9 — Аспергільоз неуточнений) [3].

Алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА) — це складна реакція гіперчутливості, що виникає у відповідь на колонізацію дихальних шляхів мікроміцетом *Aspergillus fumigatus* (Af), переважно, у пацієнтів з астмою або муковісцидозом [4]. АБЛА спостерігається, в основному, у 2 % хворих на БА та у 7–9 % пацієнтів з муковісцидозом [5]. Глобальна поширеність АБЛА сягає 0,7–3,5 % (4,8 млн хворих) серед пацієнтів з астмою [6].

АБЛА розглядається як один із варіантів перебігу аспергільозу дихальних шляхів, який у людини може спостерігатися в різних формах [3, 4]. З боку верхніх дихальних шляхів це: алергічний аспергільозний синусит, сапрофітна колонізація (синусова грибок куля),

інвазивні синусити (гострий блискавичний, хронічний, гранульоматозний). З боку нижніх дихальних шляхів: алергічний аспергільоз (IgE-опосередкована *Aspergillus*-індукована астма, АБЛА, гіперсенситивний пневмоніт), сапрофітна колонізація (аспергільома або хронічний кавітарний аспергільоз), інвазивний аспергільоз (гострий, підгострий / хронічний некротизуючий).

При цьому глибина порушень імунітету визначає частоту виникнення та важкість перебігу аспергільозу. При вираженій імуносупресії частіше відмічається найбільш важкий інвазивний аспергільоз, при послабленні імуносупресії — підгострий аспергільоз, далі — хронічний, при відсутності виражених імунних порушень — сапрофітна колонізація, а при імунній гіперреактивності — важка астма з фунгальною сенсibilізацією та АБЛА [7].

Патогенез. АБЛА виникає переважно у людини з atopічним станом — з домінуванням в роботі імунної системи Т-хелперної відповіді за 2 типом (Th2, T-helper type 2 cell), що сприяє виникненню реакцій гіперчутливості при повторному вдиханні спор Af з повітря [8, 9]. Це трапляється при наявності стану хронічного запалення слизової бронхів (при бронхіальній астмі — алергічного, при муковісцидозі — бактеріального генезу) з продукцією слизу, який є гарним поживним середови-

щем для спор та конідій Af. Внаслідок недостатності Th1-відповіді в теплому та вологому бронхіальному секреті спори та конідії Af проростають в гіфи, які виділяють продукти життєдіяльності, що стають потужним антигенним подразником для формування алергічної реакції та грибової сенсibilізації (за участю реакцій гіперчутливості I, III, IV типів). Активація Th2-відповіді сприяє посиленню запалення слизової та характеризується активацією тучних клітин зі збільшенням продукції загального та специфічних IgE та IgG. Цитокіни, що секретуються, привертають для атаки на гіфи еозинофіли, які поглиблюють запалення та ушкодження бронху з відповідними клінічними проявами.

Діагностичні критерії. Вперше АБЛА був описаний у 1952 році Hinson K. F. et al. В 1977 році Rosenberg M., Patterson R. et al. запропонували діагностичні критерії АБЛА, які навіть сьогодні залишаються визнаними [10, 11]. До великих критеріїв було віднесено такі ознаки: астма, наявність непостійних або фіксованих легеневи́х інфільтратів на рентгенограмі органів грудної порожнини, негайна шкірна реакція гіперчутливості до Af, рівень загального сироваткового IgE підвищений більше 1000 МО/мл, наявність преципітуючих антитіл проти Af, еозинофілія периферичної крові, центральні або проксимальні бронхоектази з незміненими дистальними бронхами. Малі критерії: золотисто-коричневі пробки в мокротинні, зростання культури аспергіл в мокротинні, пізня шкірна реакція гіперчутливості до Af (за типом феномену Артюса).

З того часу на їх підставі діагностика АБЛА декілька разів видозмінювалася [3, 4]. Останні діагностичні критерії АБЛА були відпрацьовані робочою групою ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology) в 2016 році [4]. Вони включають: стани, що сприяють розвитку АБЛА — бронхіальна астма, муковісцидоз; обов'язкові критерії — (1) позитивний негайний шкірний тест до Af або підвищений сироватковий рівень IgE проти Af, (2) підвищений сироватковий рівень загального IgE (1000 МО / мл), (але якщо є інші критерії, його рівень може бути нижчим); інші критерії (як мінімум два або три) — (1) наявність преципітуючих антитіл або специфічного IgG проти Af, (2) рентгенологічні зміни, що відповідають АБЛА, (3) кількість еозинофілів в крові більше 500 клітин в мікролітрі у стероїд-наївних пацієнтів (можливо тільки в анамнезі).

Відзначимо, що позитивний негайний шкірний тест до Af або підвищений сироватковий рівень IgE проти Af визначається у більше, ніж 30 % пацієнтів з астмою, 50 % дітей з проявами респіраторної алергії, 13 % хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, 65 % хворих на муковісцидоз, взагалі — у 6 % осіб серед всього населення [12, 13].

Зв'язок з Th2-відповіддю. Дійсно, алергізація до Af не є рідкістю у хворих на БА. Agarwal R. (2011) визначив зв'язок прогресування астми з виразністю фунгальної сенсibilізації та запропонував диференціювати різні види БА в залежності від виразності Th2-відповіді (яку можна встановити за рівнями загального/специфічного IgE, IgG до Af, еозинофілії крові) [14]. Передбачається, що чим сильніше виражена Th2-відповідь, тим важче форма БА, яка обу-

мовлена фунгальною сенсibilізацією [15]. Так, при астмі, яка асоційована з фунгальною сенсibilізацією (AAFS — asthma associated with fungal sensitization), рівень Th2-відповіді невеликий і фунгальна сенсibilізація не грає суттєвої ролі в патогенезі. При важкій астмі з фунгальною сенсibilізацією (SAFS — severe asthma with fungal sensitization), рівень маркерів Th2-відповіді вищий, але не визначаються критерії АБЛА. Нарешті, при найбільш високих рівнях Th2-відповіді вже є наявними критерії АБЛА, коли можливо діагностувати серопозитивний АБЛА (ABPA-S — seropositive allergic bronchopulmonary aspergillosis) і найбільш імунологічно активний та клінічно важкий АБЛА з бронхоектазами (ABPA-CB — allergic bronchopulmonary aspergillosis with central bronchiectasis).

Розрізняють 5 стадій АБЛА: (I) гостра, (II) ремісія, (III) загострення, (IV) стероїд-залежна астма, (V) фіброз легень, коли серологічні параметри негативні [4, 16]. Робоча група ISHAM запропонувала диференціювати такі стадії АБЛА: (0) без симптомів АБЛА, (1) гостра: (1a) з мукоїдними пробками, (1b) без мукоїдних пробок, (2) відповідь (за 8 тижнів лікування зниження рівня IgE в крові $\geq 25\%$ з клінічним та рентгенологічним покращенням), (3) загострення (зростання рівня IgE в крові $\geq 50\%$ від вихідного), (4) ремісія (рівень IgE $< 50\%$ від вихідного на фоні відсутності стероїдної терапії більше 6 місяців), (5a) медикаментозно-залежна астма (при зменшенні лікування оральними стероїдами/азолами виникає рецидивування > 2 разів на протязі 6 місяців), (5b) стероїд-залежна астма (оральні стероїди потрібні для контролю астми, тоді як симптоми АБЛА під контролем), (6) рентгенологічні ознаки фіброзу легень [16].

Рентгенологічні ознаки [4, 17, 18]. В дебюті АБЛА рентгенологічна картина відповідає змінам при астмі. Швидкоплинні тіні є характерними для АБЛА. Непостійні інфільтрати можуть відображати еозинофільну пневмонію, а також тимчасове сегментарне ущільнення легень, яке може бути наслідком закупорки бронху слизової пробкою. Центрилобулярні вузлики представляють розширені та непрозорі, наповнені слизом бронхіоли.

Комп'ютерна томографія (КТ) легень дозволяє виявити бронхоектази та їх розповсюдження. Наявність центральних бронхоектазів дає змогу діагностувати АБЛА з бронхоектазами (ABPA-CB) (рис. 1). Для хворих з маніфестуючим АБЛА є характерним наявність розширених наповнених непрозорим мокротинням сосиска-подібних розгалужених бронхів, які на КТ проявляються наступними симптомами: «пальця в рукавичці» (finger in glove sign), «трамвайних рельсів» (tramline shadows), що відображають продольні тіні запалених набряклих стінок бронхів, «зубної пасти» (toothpaste shadows) як наслідок закупорки бронхів щільним слизом, кільцеподібні тіні (ring shadows), які відображують розширені бронхі / бронхоектази з потовщеними запаленими стінками (рис. 2). Прогресування АБЛА може призводити до пневмофіброзу, переважно, верхніх часток. Кавітація визначається в 10 % випадків.

Таким чином, підозра на АБЛА у хворих з БА може виникнути, якщо у хворого спостерігається: поганий контроль БА, рецидивуюча пневмонія, характерні пробки мокроти [19].

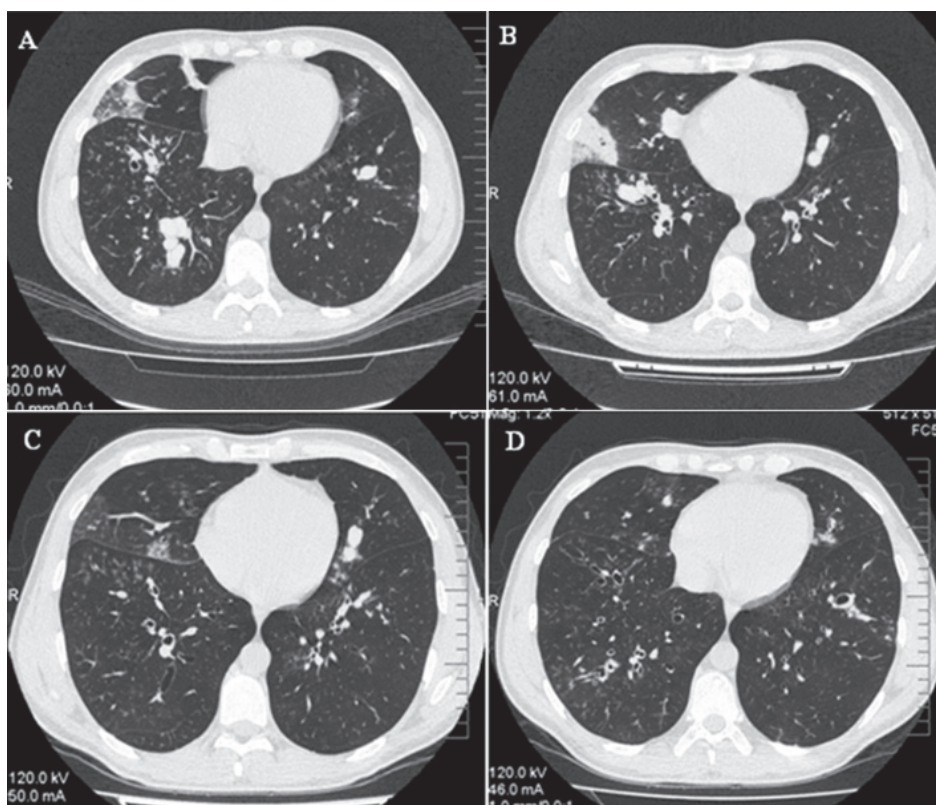


Рис. 1. КТ органів грудної порожнини хворого Г., 36 років (власне спостереження), з діагнозом АБЛА. А, В — КТ зрізи до початку лікування, С, D — через 2 місяці лікування. Пневматизація легеневих полів нерівномірна (А, В), з ділянками м'якої інфільтрації по типу «матового скла», переважно в середній частці S4 і S8 справа. Веретеноподібні бронхоектази діаметром до 8–13 мм в сегментах S4, 5, 8, 9 з обох сторін, кількість секрету в яких значно зменшено (С, D) в порівнянні з попереднім дослідженням (А, В).

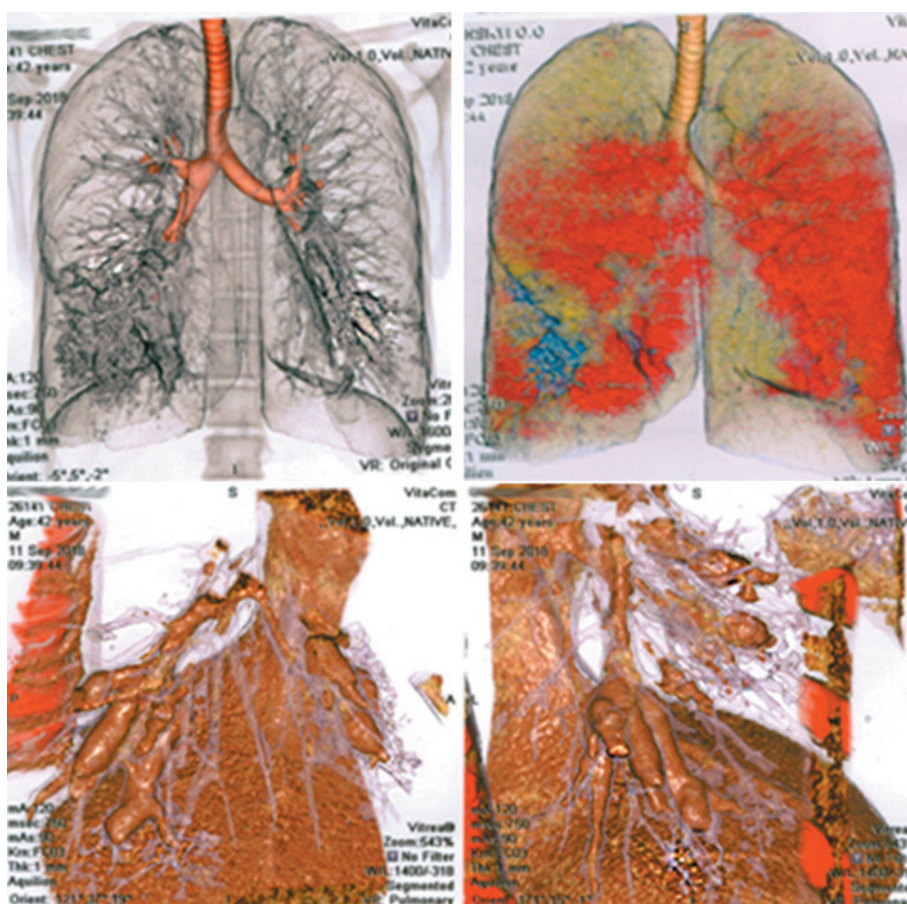


Рис. 2. КТ грудної клітки хворого Г., 36 років, з діагнозом АБЛА через 2 місяці лікування: комп'ютерне моделювання, відповідає С, D зрізам на рис. 1. Зберігаються тотально заповнені секретом бронхоектази в S4,8 зліва і S9 справа.

На рис. 3 представлений алгоритм діагностики АБЛА, який полягає в тому, що при підозрі на АБЛА хворому на БА потрібно зробити шкірний тест з фунгальним алергеном (до Af) та/або визначити *in vitro* в сироватці крові рівень специфічного IgE до Af, а також рівень загального IgE [8, 14]. Якщо перший та/або другий позитивні, загальний IgE перевищує 1000 МО/мл, при цьому в крові еозинофілія більше 500 кл/мкл, то у хворого є високоюмовірною наявність АБЛА. Це може підтвердити також високий рівень специфічного IgG до Af. Рівень загального IgE може бути менше 1000 МО/мл (або вище 500 МО/мл), якщо є інші критерії АБЛА. КТ легень підтверджує цей діагноз при наявності характерних для АБЛА ознак та центральних бронхоектазів.

При муковісцидозі критеріями діагностики АБПА є [17]:

1) посилення кашлю, збільшення хрипів, мокротиння або погіршення легеневої функції;

2) загальний рівень сироваткового IgE > 1000 МО/мл або більше, ніж удвічі від базового значення;

3) зростання сироваткового рівня специфічного до Af IgG або IgE;

4) нові інфільтрати на рентгенограмі легень або КТ.

Для розуміння патогенезу АБЛА представляє значний інтерес групування дорослих хворих на муковісцидоз (МВ) в залежності від наявності Af в мокротинні (за наявністю галактоманану в мокротинні та/або позитивного більш чутливого тесту "Real-time-PCR") та імунологічної відповіді хворого (за рівнями сироваткових специфічних протиаспергільозних IgE та IgG) (таблиця) [20]. Так, у хворих на МВ без колонізації бронхів Af та без

сенсibiliзації до Af не визначається участь Af в захворюванні (1 клас МВ). При наявності позитивних результатів всіх перелічених тестів діагностується ускладнення МВ у вигляді АБЛА (2 клас МВ). При можливому підтвердженні наявності Af в бронхах на фоні алергізації з підвищеним вмістом протиаспергільозних IgE в крові реєструється *Aspergillus*-чутливий МВ (3 клас МВ). Нарешті, при наявності Af в мокротинні та при позитивному протиаспергільозному IgG в крові без збільшення специфічного та загального IgE (4 клас МВ) можливо припустити наявність аспергільозного бронхіту з активним розмноженням Af в бронхах, але без вираженої алергізації (IgE загальний та специфічний у межах норми).

Ускладненнями АБЛА можуть бути: (1) поганий контроль астми; (2) ускладнення, що обумовлені бронхоектазами (рецидивуюча інфекція, кровохаркання, дихальна недостатність); (3) хронічний легеневий аспергілоз; (4) легеневий фіброз; (5) інвазивний аспергілоз (рідко) [3, 19].

Основні лабораторні діагностичні тести

1. Для встановлення вираженості алергічного компонента до мікроміцетів (I тип гіперчутливості, негайний) в сироватці крові визначають рівні загального **IgE** та / або специфічного **IgE** до **Af** в крові методом імуноферментного аналізу (ІФА), — що є облігатним дослідженням за критеріями ISHAM [4]. Протиаспергільозний IgE підвищується майже в усіх випадках АБЛА, в 66 % хворих — при хронічному легеневому аспергілозі (ХЛА) і практично не підвищується при інвазивному аспергілозі (ІА) [21].

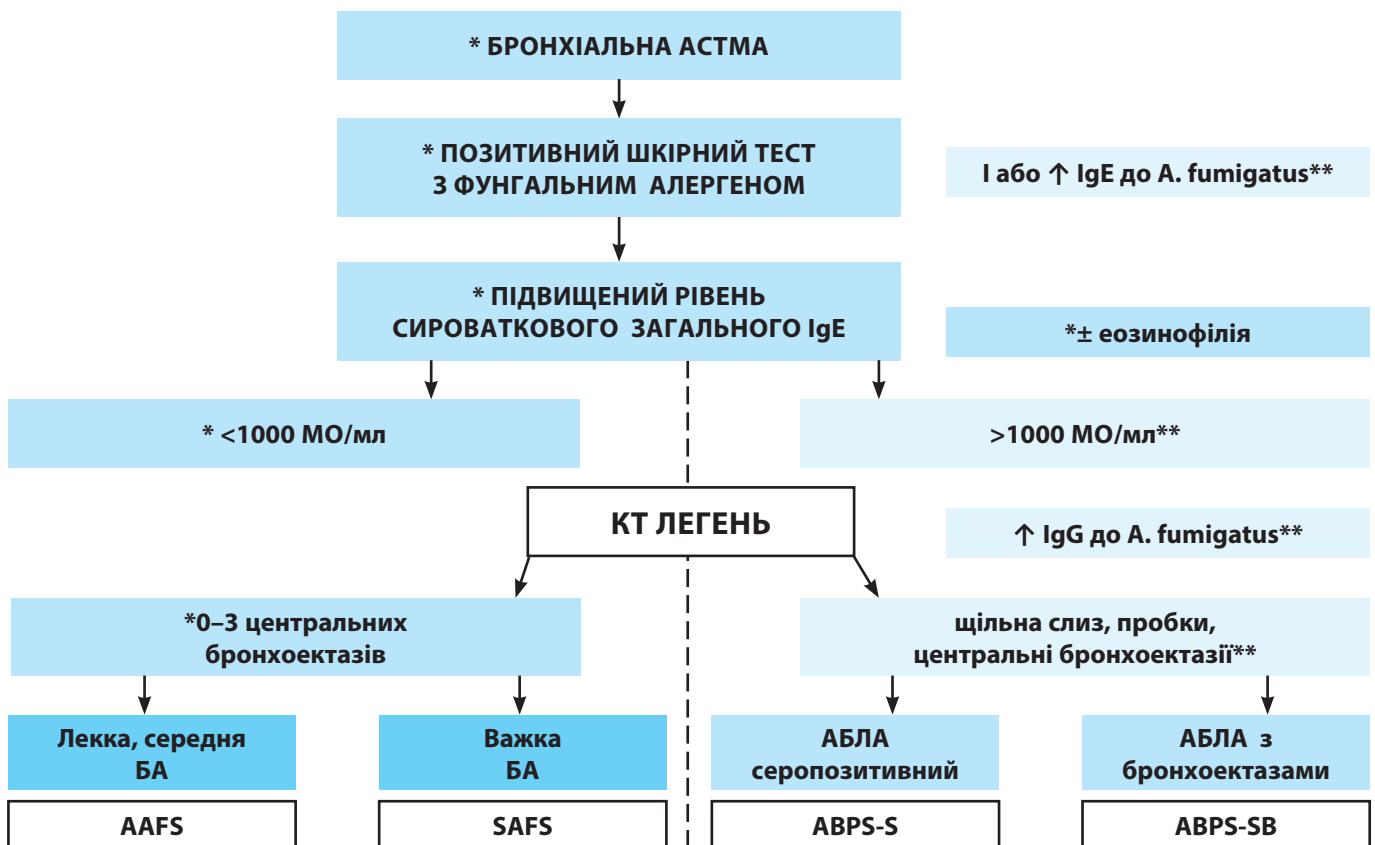


Рис. 3. Підходи до діагностики різних фенотипів астми з фунгальною сенсibiliзацією.

Примітки: * — ознаки, які можуть спостерігатись як при БА, так і при АБЛА; ** — ознаки, які є найбільш характерними для АБЛА.

Таблиця

Класифікація муковісцидозу (МВ) у дорослих в залежності від участі *A. fumigatus* в генерації *Aspergillus*-залежних станів [20]

Класс МВ	Участь <i>Aspergillus</i> в патогенезі	Галактоманан в мокроті	Real-time-PCR в мокроті	Сироватковий IgE загальний та IgE проти Af	Сироватковий IgG проти Af
1	МВ без АБЛА (Nondiseased)	–	±	–	–
2	Серологічний АБЛА (Serologic ABPA)	+	+	+	+
3	<i>Aspergillus</i> -чутливий МВ (<i>Aspergillus sensitized</i>)	–	±	IgE проти Af +	–
4	Аспергильозний бронхіт (<i>Aspergillus Bronchitis</i>)	+	+	–	+

Примітка. «+» (або «–») — наявність (або відсутність) даного фактору в мокротинні або його підвищений рівень в сироватці крові.

2. Для встановлення участі *A. fumigatus* в патогенезі захворювання визначають рівень специфічного IgG до Af в сироватці крові (III тип гіперчутливості, імунокомплексний) різними методами: ІФА, преципітації, імунохроматографічним. Цей аналіз відноситься до «інших» досліджень за критеріями ISHAM і до «великих» критеріїв за Rosenberg-Patterson. Рівень протиаспергильозного IgG підвищений в 65 % хворих з АБЛА, до 100 % хворих — при ХЛА і в 65 % випадків — при ІА [21].

«Золотим стандартом» діагностики IgG/IgM до Af в крові визнаний імунохроматографічний LFD (lateral flow device) метод («Next Level Diagnostics», виробництво Франції), чутливість якого складає 98 %, специфічність — 100 %. Найчастіше позитивний при АБЛА, аспергильомі, ХЛА [22]. Можливі помилково негативні результати при вираженій імуносупресії, прийомі глюкокортикоїдів, при ВІЛ-інфекції (з різким падінням кількості CD4+ клітин в крові), при не-*fumigatus* аспергильозній інфекції.

3. Для встановлення наявності Af в дихальних шляхах використовують культуральне дослідження мокротиння, бронхоальвеолярного змиву (БАЗ), оптимально — разом з методом прямої мікроскопії (з використанням оптичних відбілювачів — наприклад, калькофлюору). Відноситься до «малих» критеріїв за Rosenberg-Patterson і виключений ISHAM у зв'язку з низькою чутливістю методу — 50 %. Дослідження на Af БАЗ є більш достовірним, ніж дослідження мокротиння.

4. Галактоманановий тест — на галактоманановий (GM) антиген (полісахаридний компонент клітинної стінки Af, який вивільняється при активному зростанні міцелія). Використовується для визначення антигену в сироватці крові, БАЗ методами: ІФА (Elisa), імунохроматографічним (LFD).

Метод *GM Elisa* найбільш корисний для дослідження сироватки крові імунокомпрометованих хворих при підозрі на ІА, коли його чутливість складає 23–67 %, специфічність — 63 %. При використанні для виявлення Af в БАЗ має чутливість — 77–86 %, специфічність — 77 % [23]. Недоліки методу *GM Elisa*: 1) *недостатня інформативність* при «в`ялій» фазі процесу з відсутністю інтенсивного зростання гриба, а також у *імунокомпетентних* пацієнтів; 2) можливість помилково-позитивних результатів при лікуванні бета-лактамами антибіотиками (піперацилін-тазобактамом, амоксицилін-клавуланатом і ін.) і протигрибковими засобами (через наявність в їх складі фунгального галактоманана).

Імунохроматографічний метод — *AspLFD-тест* (галактоманан) для виявлення антигену аспергил має

кращі показники: в БАЗ його чутливість сягає 70–94 %, специфічність — 83–90 %. На відміну від *GM Elisa*, *AspLFD-тест* (галактоманан) не реагує перехрестно з іншими мікроміцетами: *Acremonium*, *Alternaria*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Wangiella*, *Wallemia spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Talaromyces marneffeii*, *Candida*, *Trichosporon*, *Scedosporium*, *mucoormycosis*, деякими видами *Penicilium*. При дослідженні БАЗ лікування антибіотиками та протигрибковими препаратами не знижує чутливість тесту (для сироватки — знижують чутливість доксициклін, ванкоміцин).

Тестування галактоманана може використовуватись разом з ПЛР-дослідженням (*Real-time-PCR*), що підвищує його чутливість до 100 % [20, 24, 25].

Принципи лікування

Мета лікування: контроль гострого запалення, запобігання ураження легень. Терапія повинна бути індивідуалізованою.

Принципи терапії [3, 4, 25, 27]: перша лінія — інгаляційні та оральні кортикостероїди; друга лінія — антифунгальна терапія; третя лінія — анти-IgE терапія.

Алгоритм лікування хворих на АБЛА [8]. На 1 стадії (за критеріями ISHAM) в гострій фазі рекомендуються на протязі 4 місяців оральні глюкокортикоїди або оральний ітраконазол (контроль — рентгенографія легень, спірометрія, рівень сироваткового IgE). При позитивній відповіді (2 стадія АБЛА) лікування припиняється на 6 міс. Якщо ремісія стійка, — це 4 стадія (з перервою в лікуванні). Якщо виникає загострення (3 стадія), на 4 міс. призначають глюкокортикоїди або глюкокортикоїди разом з ітраконазолом (на 6 міс.). Якщо розвивається 5 стадія (медикаментозно-залежна) призначають азоли, низькі дози стероїдів, пульсове лікування метилпреднізолоном, амфотерицин через небулайзер, омалізумаб, меполізумаб, бенралізумаб.

Глюкокортикоїди зменшують легенеve запалення, зупиняють формування/прогресування бронхоектазів. Схема призначення за преднізолоном: 0,5 мг/кг — 4 тижня, потім 0,25 мг/кг — 4 тижня, потім 0,125 мг/кг — 4 тижня, наступне зниження — по 5 мг щотижня. Загальна тривалість приймання — 4 місяці. Для профілактики остеопорозу з глюкокортикоїдною терапією призначають оральний кальцій та бісфосфонати. Інгаляційні глюкокортикоїди самостійно є корисними лише для контролю астми у пацієнтів з АБЛА.

Оральні азоли дозволяють зменшити дозу глюкокортикоїдів, щонайменше, на 50 %, знизити рівень загального сироваткового IgE принаймні на 25 %, поліпшити легене-

ву функцію до $\geq 25\%$. Найчастіше призначають ітраконазол по 200 мг двічі на день протягом 24 тижнів. Для контролю лікування кожні 8 тижнів вимірюється рівень загального IgE: 25 % його зниження рівня вказує на задовільну реакцію. Вориконазол є альтернативним проти-грибковим агентом, але часто провокує фототоксичність, має високу вартість. Приймання позаконазолу, ізавуконазолу протягом 6 місяців дозволяє відмінити оральні кортикостероїди при важкій астмі з фунгальною сенсibiliзацією (SAFS), у 40 % зменшується важкість БА.

Небулізований амфотерицин **B**. Інгаляційний амфотерицин створює високі концентрації у дихальних шляхах, перевищуючи мінімальну інгібуючу концентрацію для Af (0,5 мг / л). Але для визначення його ефективності потрібні додаткові дослідження.

Анти-Th2 терапія [5, 28]. Омалізумаб (моноклональне антитіло проти IgE) вводять по 375 мг підшкірно кожні 2 тижні, що знижує кількість загострень під час фази лікування, рівень видиху оксиду азоту, базофільну чутливість до Af.

Анти-IL-5 терапія. Меполізумаб (моноклональне антитіло проти IL-5) вводиться по 100 мг підшкірно кожні

4 тижні. Бенралізумаб (моноклональне антитіло проти IL-5R α) вводиться по 30 мг підшкірно кожні 4 тижні для перших трьох доз, потім кожні 8 тижнів.

Підтримуюча терапія. Можливо застосування небулізованого гіпертонічного розчину (7 %, 3–5 мл) при FEV₁ > 1 л для зменшення в'язкості мокротиння (іноді викликає бронхоспазм, тому першу дозу вводять під наглядом лікаря). Бронхоскопія проводиться лише у пацієнтів з колапсом дихальних шляхів (сегментарним або більше) внаслідок закупорки слизом дихальних шляхів, який зберігається, незважаючи на 3–4-тижневий прийом пероральних глюкокортикоїдів.

Майбутнє лікування. Проводяться дослідження щодо застосування ітраконазолу в інгаляційній формі із застосуванням сухих порошкових інгаляторів (DPI — dry powder inhalers), а також в небулізованій формі. Серед інших нових медикаментів вивчається моноклональне антитіло проти IL33R.

Таким чином, за майже 70 років вивчення АБЛА сформувались досить чіткі уявлення про його патогенез, діагностику та методи лікування, які продовжують вивчатися і вдосконалюватися.

ЛІТЕРАТУРА

- GINA Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2021). Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126(5):926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
- Patel AR, Singh S, Khawaja I. Diagnosing Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review. *Cureus.* 2019; 11(4): e4550. doi: 10.7759/cureus.4550
- Shah A, Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a perplexing clinical clinical entity. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:282–297. doi: 10.4168/air.2016.8.4.282
- Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2017;13(1):11–14. doi: 10.1080/1744666X.2017.1232620
- 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;51:361–370. doi: 10.3109/13693786.2012.738312
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015;70:270–277. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206291
- Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res.* 2020;151(6):529–549. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1187_19.
- Curran AK, Hava DL. Allergic Diseases Caused by Aspergillus Species in Patients with Cystic Fibrosis. *Antibiotics.* 2021;10(4):357. doi: 10.3390/antibiotics10040357.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977;86:405–414. 10.7326/0003-4819-86-4-405
- Wang JL, Patterson R, Rosenberg M, et al. Serum IgE and IgG antibody activity against *Aspergillus fumigatus* as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117:917–927. <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1978.117.5.917>
- Недельська СМ, Марчук НМ. Місце алерген-специфічної імунотерапії в лікуванні бронхіальної астми у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2013;5:34–36.
- Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, et al. Fungal Allergens. *Clinical Microbiology Reviews.* 1995;8(2):161–179. doi: 10.1128/CMR.8.2.161
- Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):403–413. doi: 10.1007/s11882-011-0217-4.
- Wang S, Zhang J, Zhang C, et al. Clinical characteristics of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without bronchiectasis. *J Asthma.* 2021:1–7. doi: 10.1080/02770903.2021.1904979. Epub ahead of print.
- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):850–873. doi: 10.1111/cea.12141.
- Sisodia J, Bajaj T. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542329/>
- Chabi ML, Goracci A, Roche N, et al. Pulmonary aspergillosis. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2015;96:435–442. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.01.005>
- Bazaz R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Severe Asthma with Fungal Sensitization: National Aspergillosis Centre, UK, Manchester University NHS Foundation Trust/University of Manchester. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/142630/download>
- Baxter CG, Dunn G, Jones AM, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:560–566.e10. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.007>

REFERENCES

- GINA Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2021). Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126(5):926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
- Patel AR, Singh S, Khawaja I. Diagnosing Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review. *Cureus.* 2019; 11(4): e4550. doi: 10.7759/cureus.4550
- Shah A, Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a perplexing clinical clinical entity. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:282–297. doi: 10.4168/air.2016.8.4.282
- Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2017;13(1):11–14. doi: 10.1080/1744666X.2017.1232620
- 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;51:361–370. doi: 10.3109/13693786.2012.738312
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015;70:270–277. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206291
- Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res.* 2020;151(6):529–549. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1187_19.
- Curran AK, Hava DL. Allergic Diseases Caused by Aspergillus Species in Patients with Cystic Fibrosis. *Antibiotics.* 2021;10(4):357. doi: 10.3390/antibiotics10040357.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977;86:405–414. 10.7326/0003-4819-86-4-405
- Wang JL, Patterson R, Rosenberg M, et al. Serum IgE and IgG antibody activity against *Aspergillus fumigatus* as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117:917–927. <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1978.117.5.917>
- Nedelska SM, Marchuk NM. *Mistse alerhen-spezifichnoyi imunoterapiji v likuvanni bronkhialnoyi astmy u ditey* (The place of allergen-specific immunotherapy in the treatment of bronchial asthma in children). *Klinichna imunohiia. Alerholohiya. Infektolohiya.* 2013;5:34–36.
- Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, et al. Fungal Allergens. *Clinical Microbiology Reviews.* 1995;8(2):161–179. doi: 10.1128/CMR.8.2.161
- Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):403–413. doi: 10.1007/s11882-011-0217-4.
- Wang S, Zhang J, Zhang C, et al. Clinical characteristics of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without bronchiectasis. *J Asthma.* 2021:1–7. doi: 10.1080/02770903.2021.1904979. Epub ahead of print.
- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):850–873. doi: 10.1111/cea.12141.
- Sisodia J, Bajaj T. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542329/>
- Chabi ML, Goracci A, Roche N, et al. Pulmonary aspergillosis. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2015;96:435–442. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.01.005>
- Bazaz R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Severe Asthma with Fungal Sensitization: National Aspergillosis Centre, UK, Manchester University NHS Foundation Trust/University of Manchester. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/142630/download>
- Baxter CG, Dunn G, Jones AM, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:560–566.e10. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.007>

21. Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in ergilosis — quo vadis? *Medical Mycology*. 2015;53:417–439. doi: 10.1093/mmy/myv020
22. Persat F. Sérologie aspergillaire, d'hier à aujourd'hui pour demain (Aspergillus serology, from yesterday to today for tomorrow). *Journal de Mycologie Médicale*. 2012;22:72–82. doi:10.1016/j.mycmed.2012.01.004
23. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
24. Mercier T, Guldentops E, Van Daele R, et al. Diagnosing Invasive Mold Infections: What Is Next. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018;12:161–169. <https://doi.org/10.1007/s12281-018-0322-0>
25. Jenks JD, Helmut JF, Salzer HJF, et al. Improving the rates of Aspergillus detection: an update on current diagnostic strategies. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019;17(1):39–50. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1558054>
26. Curran AK, Hava DL. Allergic Diseases Caused by Aspergillus Species in Patients with Cystic Fibrosis. *Antibiotics*. 2021;10(4):357. doi: 10.3390/antibiotics10040357.
27. Magee LC, Louis M, Khan V, et al. Managing Fungal Infections in Cystic Fibrosis Patients: Challenges in Clinical Practice. *Review. Infect Drug Resist*. 2021;14:1141–1153. doi: 10.2147/IDR.S267219.
28. Yalcin AD, Onbasi K, Uzun R, et al. Human(ized) monoclonal antibodies in atopic patients - state of the art. *Review. Cent Eur J Immunol*. 2020;45(2):195–201. doi: 10.5114/ceji.2020.97909.
21. Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in ergilosis — quo vadis? *Medical Mycology*. 2015;53:417–439. doi: 10.1093/mmy/myv020
22. Persat F. Sérologie aspergillaire, d'hier à aujourd'hui pour demain (Aspergillus serology, from yesterday to today for tomorrow). *Journal de Mycologie Médicale*. 2012;22:72–82. doi:10.1016/j.mycmed.2012.01.004
23. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
24. Mercier T, Guldentops E, Van Daele R, et al. Diagnosing Invasive Mold Infections: What Is Next. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018;12:161–169. <https://doi.org/10.1007/s12281-018-0322-0>
25. Jenks JD, Helmut JF, Salzer HJF, et al. Improving the rates of Aspergillus detection: an update on current diagnostic strategies. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019;17(1):39–50. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1558054>
26. Curran AK, Hava DL. Allergic Diseases Caused by Aspergillus Species in Patients with Cystic Fibrosis. *Antibiotics*. 2021;10(4):357. doi: 10.3390/antibiotics10040357.
27. Magee LC, Louis M, Khan V, et al. Managing Fungal Infections in Cystic Fibrosis Patients: Challenges in Clinical Practice. *Review. Infect Drug Resist*. 2021;14:1141–1153. doi: 10.2147/IDR.S267219.
28. Yalcin AD, Onbasi K, Uzun R, et al. Human(ized) monoclonal antibodies in atopic patients - state of the art. *Review. Cent Eur J Immunol*. 2020;45(2):195–201. doi: 10.5114/ceji.2020.97909.