

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Е.М. Рекалова, д.м.н.,  
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

# Аллергический бронхолегочный аспергиллез

**Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) – состояние гиперчувствительности легких, индуцируемое *Aspergillus fumigatus* и развивающееся преимущественно у атопических субъектов, имеющих генетически детерминированный Т-клеточный ответ, которое клинически может проявляться симптомами бронхиальной астмы (БА) с инфильтратами в легких и постепенным формированием бронхоэктазов.**

АБЛА формируется на фоне уже существующих заболеваний – преимущественно БА, муковисцидоза. БА при развитии АБЛА может приобретать очень тяжелое течение, плохо поддающееся стандартному лечению и контролю. При муковисцидозе ввиду особенностей бронхиальной слизи и хронического гнойного процесса в бронхах происходит размножение микромицетов, что приводит к алергизации организма продуктами их жизнедеятельности и способствует появлению бронхообструктивного синдрома и других признаков АБЛА. В США АБЛА наблюдается у 1-2% больных БА и у 7-9% пациентов с муковисцидозом.

Впервые АБЛА описали английские ученые К. Hinson, А. Moon и N. Plummet в 1952 году.

АБЛА можно определить как хроническое воспалительное заболевание легких у иммунокомпетентных лиц, обусловленное комбинированной алергической реакцией I, III и IV типов в ответ на постоянную экспозицию антигенов *Aspergillus*. Больные АБЛА имеют атопию и генетически детерминированный Т-клеточный ответ по Th2-типу.

У больных АБЛА ключевые иммунные нарушения связаны с IL-4Rα, IL-10, CD86, регулированием Т-хелперного (Th) Th2-ответа IFNγ, C57BL/6 и другими факторами. У них развивается хемокиноопосредованный ответ CD4+-Th2-лимфоцитов, сопровождающийся высоким уровнем сывороточного общего и специфического IgE, а также увеличением концентрации IL-4 и IL-5, что может быть ведущим в развитии клинических симптомов АБЛА.

**!** Пусковым механизмом формирования АБЛА, вероятно, является острая респираторная инфекция, проявляющаяся повышением температуры тела, отхождением своеобразной коричневой, серой или белой мокроты с мукоидными пробками, что отмечено в анамнезе у всех больных АБЛА, а также ингаляция спор грибов *Aspergillus spp.* в критическом количестве.

Известны следующие классические критерии АБЛА для больных БА (R. Patterson et al., 1982):

- наличие астмы (развитие АБЛА не зависит от тяжести астмы);
- преципитирующие антитела IgG к *A. fumigatus* (методом иммуноэлектрофореза);
- персистирующие и транзиторные инфильтраты в легких (у 85% больных);
- положительные кожные прик-тесты с антигеном *A. fumigatus* (оценка через 10-15 мин);
- высокий уровень общего IgE – более 1000 МЕ/мл (возможно, более 1000 нг/мл, что соответствует 416 МЕ/мл);
- эозинофилия периферической крови (более 500 в мм<sup>3</sup>) – у 80% больных;
- высокий уровень специфического IgE (анти-*A. fumigatus*), который более чем в два раза превышает уровень специфического IgE (анти-*A. fumigatus*) в группе больных БА без АБЛА;
- высокий уровень специфических IgG антител к *A. fumigatus*;
- наличие центральных бронхоэктазов (у 80% больных), которые могут возникать вследствие выделения микромицетами и эозинофилами про-

теолитических энзимов. В бронхоэктатических полостях, в свою очередь, могут развиваться колонии грибов, становящиеся постоянным источником антигенов.

Первые два критерия – основные, остальные – дополнительные, к которым можно отнести также выделение культуры *A. fumigatus* из мокроты или промывных вод бронхов. При наличии всех девяти критериев выставляется диагноз АБЛА с центральными бронхоэктазами, при отсутствии бронхоэктазов – АБЛА серопозитивного.

Для больных муковисцидозом диагноз АБЛА является более сложным, поскольку часто критерии АБЛА и симптомы муковисцидоза совпадают. Используются следующие критерии АБЛА (D.A. Stevens et al., 2003).

## Классический случай:

1. Острое/подострое клиническое ухудшение, не связанное с другими причинами (маркером обострения АБЛА может быть TARC – хемокин, чьим лигандом является рецептор CCR4 на CD4+-Th2 клетках; он не повышается при бактериальном обострении).

2. Высокий уровень общего IgE (более 1000 МЕ/мл), если больной не получает кортикостероидную терапию.

3. Немедленные кожные реакции к *A. fumigatus*, если больной не получал антигистаминные средства; или – *in vitro* – высокий уровень специфического IgE к *A. fumigatus*.

4. Преципитирующие антитела или IgG-антитела к *A. fumigatus*.

5. «Свежие» тени в легких при рентгенографии легких или КТ легких, не проходящие при использовании антибиотикотерапии или стандартной физиотерапии.

## Минимальные диагностические критерии:

1. Острое/подострое клиническое ухудшение, не связанное с другими причинами (например, затрудненное дыхание с ухудшением легочной функции).

2. Высокий уровень сывороточного общего IgE более 500 МЕ/мл, если больной не получает кортикостероидную терапию. При подозрении на АБЛА при уровне IgE 200-500 МЕ/мл повторить исследование через 1-3 месяца (для исследования отменить кортикостероидную терапию).

3. Немедленные кожные реакции к *A. fumigatus*, если больной не получал антигистаминные средства; или – *in vitro* – высокий уровень специфического IgE к *A. fumigatus*.

4. Одно из следующих:

а) преципитины к *A. fumigatus* или IgG антитела к *A. fumigatus in vitro*;

б) свежие тени в легких при рентгенографии легких или КТ легких, не проходящие при использовании антибиотикотерапии или стандартной физиотерапии.

Клинические проявления АБЛА могут быть разными – от легкой астмы и случайных эпизодов легочной эозинофилии без каких-либо последствий для пациентов до развития тяжелой дыхательной недостаточности с фиброзом легких. R. Patterson и соавт. (1982) выделили пять стадий течения АБЛА:

I стадия – острая: инфильтраты в легких, высокий уровень общего IgE, эозинофилия крови;

II стадия – ремиссия: отсутствуют инфильтраты в легких, уровень IgE снижается до 35% в течение 6 недель, эозинофилии может не быть;

III стадия – обострение: показатели соответствуют острой стадии: отсутствуют инфильтраты в легких, уровень IgE близок к высокому, эозинофилии может не быть;

IV стадия – кортикостероидозависимая БА;

V стадия – фиброз («сотые легкие», чаще поражаются верхние доли): отсутствуют инфильтраты в легких, уровень IgE низкий, эозинофилии может не быть. Иногда приводит к легочной гипертензии. Стероиды могут быть необходимы для улучшения бронхиальной проходимости.

**!** При раннем своевременном начале лечения АБЛА может подвергнуться обратному развитию.

Легочные инфильтраты регистрируются примерно у 85% больных. Типичным рентгенологическим признаком АБЛА являются непостоянные одно- или двухсторонние участки уплотнения в легких, преимущественно в верхних отделах, что обусловлено обструкцией бронхов слизистыми пробками. Часто видны большие гомогенные тени в одной верхней доле. Тень может быть треугольной, занимать всю долю. Бронх, заполненный слизью, на рентгенограмме дает затемнение в виде «зубной пасты из тюбика» или «пальца перчатки». На снимках при этом видны кольцевидные или параллельные тени («трамвайные рельсы»), исходящие из корня, которые представляют собой воспаленные бронхи. Такие тени могут исчезать после откашливания слизистой пробки. Возможно формирование ателектазов из-за окклюзии бронхов слизистой пробкой. На компьютерной томографии можно выявить центральные цилиндрические бронхоэктазы, больше в верхних долях. Давние цилиндрические бронхоэктазы могут трансформироваться в мешотчатые, но часто не наблюдается никаких изменений. При прогрессировании АБЛА развивается фиброз легких («сотые легкие»).

При микроскопическом исследовании определяется инфильтрация стенок дыхательных путей эозинофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками, окклюзия бронхов слизистыми пробками с элементами гифов и воспалительных клеток, особенно эозинофилов. Может развиваться плоскоклеточная метаплазия слизистой бронхов и формирование гранулем, редко – облитерирующий бронхолиит.

Снижение жизненной емкости легких наблюдается у 60% больных АБЛА.

Аспергиллы встречаются повсеместно: их выделяют из почвы, воздуха и даже серных источников и дистиллированной воды. Источниками аспергилл являются вентиляционные, душевые системы, старые подушки и книги, кондиционеры, ингаляторы, увлажнители воздуха, строительно-ремонтные работы, почва комнатных растений, пищевые продукты (овощи, орехи, молотый черный перец, чай в пакетиках), гниющая трава, сено, а также голуби, болеющие аспергиллезом чаще других



Ю.И. Фещенко

птиц, и др. В теплых странах содержание фунгальных спор в окружающей среде более высокое. Регионы с высоким содержанием спор аспергилл в окружающей среде – Судан, Саудовская Аравия. В средних широтах максимальная вегетация микромицетов с выбросом спор в воздух происходит чаще осенью и зимой, что может обуславливать сезонные обострения АБЛА. В воздухе жилых помещений обычно определяются более высокие концентрации спор аспергилл, чем на открытом воздухе. Грибы хорошо перемещаются в закрытом помещении, и их рост может определять круглогодичные алергические симптомы.

При наличии благоприятных условий происходит колонизация слизистой оболочки респираторного тракта *Aspergilla* с возможным развитием массивной их вегетации и инвазии в бронхи и легочную ткань (фрагменты гифов при АБЛА найдены в интерстиции легких), что приводит к высокой концентрации алергенов у восприимчивых людей. Чаще всего происходит колонизация *A. fumigatus*, реже – *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. clavatus*, которые также могут быть причиной алергических состояний.

Наиболее часто преморбидным фоном для инвазии аспергилл в бронхи являются:

- уменьшение клиренса грибковых спор вследствие повреждения мукоцилиарного аппарата;
- угнетение местных защитных факторов, обеспечивающих врожденный иммунный ответ и являющихся первой линией защиты против микромицетов (альвеолярных макрофагов, нейтрофилов) вследствие заболевания (хроническая гранулематозная болезнь, дефекты адгезии лейкоцитов), при применении кортикостероидных препаратов (приводят к дисфункции макрофагов и угнетению Т-лимфоцитов) и др.;
- изменение свойств мокроты и длительное наличие гнойной мокроты, являющейся субстратом для роста микромицета;
- сахарный диабет.

У здорового человека споры (их размер – 3-5 мкм, образуются в спорангиях микромицетов) и конидии (споры бесполого размножения, образующиеся путем митоза на выростах мицелия) чаще эффективно фагоцитируются. Неактивные споры и конидии запускают эффективный Th1-ответ, индуцируя продукцию преимущественно провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1α, IL-1β, IFNγ, IL-2, IL-6). Их большие формы (гифы) избегают уничтожения и могут существовать как паразиты внутри альвеолярных макрофагов или обуславливать внутриполостной рост мицелия. Гифы содействуют развитию тормозящего Th2-ответа с продукцией IL-4 и IL-10, что ингибирует развитие

Продолжение на стр. 10.

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Е.М. Рекалова, д.м.н., ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

## Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Продолжение. Начало на стр. 9.

Th1-ответа и обратно коррелирует с эффективностью уничтожения микроорганизмов. IFN $\gamma$  также тормозит активность Th2-клеток, задерживаясь в осуществлении IgE-ответа.

Главными эффекторными антифунгальными клетками являются макрофаги, нейтрофилы и моноциты. Местный фагоцитоз — основной механизм уничтожения микромицетов, а моноциты и нейтрофилы прибывают на место внедрения микробов под влиянием воспалительных веществ — цитокинов, хемокинов и компонентов комплемента, где они используют интра- и экстрацеллюлярные механизмы уничтожения микробов.

Дендритные клетки модулируют антифунгальный ответ и регулируют фагоцитоз спор, индуцируя продукцию IL-12, а фагоцитоз гифов — через IL-4 и IL-10. После контакта с микромицетами они мигрируют в бронхоассоциированную лимфоидную ткань, лимфоузлы и селезенку, где индуцируют локальную и периферическую активность Т-хелперных клеток с запуском протекторного Th1-ответа или тормозящего «аллергического» Th2-ответа. При развитии АБЛА вследствие воздействия на дендритные клетки аспергиллезных белков искажается ответ Th0 в сторону Th2 с выделением IL-4, IL-5, IL-13 и развитием эозинофильного воспаления дыхательных путей (A.P. Knutsen et al., 2008).

**!** Контакт с фунгальными спорами равнозначен контакту одновременно с группой разных аллергенов. Для *A. fumigatus* идентифицированы 19 аллергенов, имеющих также ферментную активность.

Среди них — протеолитические ферменты с эластазной и коллагеназной активностью, эндотоксины, сенсibiliзирующие макроорганизм. При АБЛА протеазы *Aspergillus* стимулируют выработку клетками бронхального эпителия таких провоспалительных цитокинов, как IL-8, IL-6 и MCP-1, усиливающих патологические эффекты аллергенов (H.F. Kauffman et al., 2000; L. Gu et al., 2000). Вследствие этого при наличии преморбидного фона запускается вся иммунопатологическая реакция.

Аспергиллы выделяют также глиотоксин, ингибирующий функцию ресничек, макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и индуцирующий апоптоз иммунных клеток. Другие их продукты уменьшают оксидативный киллинг, инактивируют комплемент, уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов; содействуют адгезии микромицетов к эпителию, ингибируя его пролиферацию и ангиогенез; вызывают разделение эпителиальных клеток, способствуя прорастанию гифов сквозь эпителий. Это формирует непрерывную воспалительную реакцию, приводящую к тяжелым и длительным обострениям при АБЛА.

Th2-ответ, сопровождающийся гиперпродукцией IL-4, который связывается с IL-4R на В-клетках, вызывает на поверхности В-клеток экспрессию CD23 и совместно с CD40L/CD40-сигналами приводит к повышению синтеза IgE, а также увеличивает экспрессию CD86, связанную с эозинофильным воспалением дыхательных путей (A.P. Knutsen et al., 1990; B. Chauhan et al., 1997).

Введение анти-CD23 моноклональных антител атопическим субъектам с астмой приводило к снижению уровня сывороточного IgE (L.J. Rosenwasser et al., 2003).

Помимо АБЛА, аспергиллы могут быть также причиной возникновения атопической БА, инвазивного аспергиллеза, аспергилломы, экзогенного аллергического альвеолита, иногда сочетающегося с IgE-зависимой БА (при работе с гнилым сеном, ячменем и др.).

**!** Наличие фунгальной сенсibiliзации у больных БА еще не говорит о диагнозе АБЛА, но может быть связано с развитием тяжелых форм астмы, которая, по предложению D.W. Denning и соавт. (2006), получила новый акроним — SAFS (severe asthma with fungal sensitisation) — «тяжелая астма с фунгальной сенсibiliзацией», что, по их мнению, отражает связь фунгальной сенсibiliзации с тяжелым течением этого заболевания, но не соответствует критериям АБЛА (A. Fairs et al., 2010).

У небольшой части больных были получены положительные посевы мокроты на *A. fumigatus*. Лечение противогрибковым агентом итраконазолом улучшило течение такой астмы. Колонизация *A. fumigatus* без развития АБЛА встречается и у больных муковисцидозом, что также связывают с более быстрым снижением легочной функции (R. Cramer et al., 2002). Вероятно, существует целый спектр состояний при заболеваниях легких, связанных с сенсibiliзацией к *A. fumigatus*. В частности, может отмечаться БА с сенсibiliзацией к *A. fumigatus* и другим грибковым аллергенам, однако это не всегда связано с дополнительными негативными клиническими симптомами.

**!** Может отмечаться бессимптомное носительство/колонизация дыхательных путей микромицетами вплоть до развития аспергилломы, что зависит от иммунного статуса человека. При углублении иммунных нарушений в ряде случаев происходит инвазия микромицета в бронхолегочную ткань, которая в зависимости от степени дефектов иммунитета имеет хроническое, подострое или острое течение, с аллергией или без нее.

Причем чем более выражена иммунологическая недостаточность, тем более острый характер течения болезни. Инвазивный аспергиллез, при котором эффективны современные противогрибковые средства (итраконазол, вориконазол или позаконазол), может протекать в виде:

— хронического некротического легочного аспергиллеза — в виде локальных инвазивных поражений бронхов (возможно, с бронхоэктазами и некротическим гранулематозным бронхитом, включая аспергиллез культы бронха после перенесенной пневмонэктомии по поводу злокачественных новообразований в легких);

— хронического диссеминированного (милиарного) аспергиллеза с четко ограниченными очагами некротического аспергиллезного инвазивного процесса — связан с массивной ингаляцией спор аспергилл;

— хронической деструктивной пневмонии (псевдотуберкулез, при котором определяются прогрессирующие различной локализации и размера, часто верхнедолевые легочные инфильтраты

с полостями, сочетающиеся с истончением плевры);

— острого инвазивного аспергиллеза (у иммунокомпрометированных больных, протекает тяжело, в виде геморрагического инфаркта, прогрессирующей некротизирующей пневмонии или эндобронхиальной инфекции).

Аспергиллома легких часто рассматривается как доброкачественная сапрофитная колонизация и развивается в местах анатомических дефектов легких (фиброз легких, кисты, каверны при саркоидозе, туберкулезе, эмфиземе, гипоплазии, гистоплазмозе, опухолях). Аспергиллома — это находящийся в полости легкого подвижный конгломерат переплетенных аспергиллезных гифов, покрытый фибрином, слизью и клеточными элементами (по степени затенения соответствует жидкости), располагающийся внутри овальной или сферической капсулы, отделяясь от нее воздушной прослойкой, с утолщением плевры. При начинающейся инвазии микромицетов в легочную ткань может отмечаться кровохарканье в связи с повреждением сосудов из-за действия эндотоксинов и протеолитических ферментов, развития тромбозов и прорастания мицелия в сосудистые стенки, а также образования участков некроза. Кровохарканье приводит к смерти примерно 26% больных с аспергилломой. Специфические IgE к *Aspergillus*, как правило, не обнаруживаются, но выявляются преципитины к *A. fumigatus*. Лечение заключается в хирургическом иссечении полости с применением противогрибковых средств.

**!** Экзогенный аллергический альвеолит, или гиперчувствительный пневмонит, вызывается у «неатопических субъектов» воздействием профессиональных вредностей, в том числе птичьего помета (болезнь голубятника), белков мышинной мочи (легкие лабораторного работника), заплесневелого сена (легкое фермера), заплесневелого ячменя (болезнь работника с солодом) и др.

В острой стадии (через 4–8 часов после вдыхания антигенного материала или к концу рабочей недели, продолжается в течение 4–5 часов) возникает лихорадка, непродуктивный кашель, одышка (с различной величины инфильтратами в легких, симптомом «матового стекла»). В подострой стадии наблюдаются симптомы недомогания, субфебрилитет, непродуктивный кашель и одышка. В хронической стадии — хронический кашель, одышка, утомляемость, снижение аппетита, потеря веса. Преобладают аллергические реакции III и IV типа. Преобладает иммунологический ответ по Th1-типу. Уровень IgG-антител очень высокий. Лечение — изоляция больного от источника микромицетов и прием кортикостероидов.

Контакт с аспергиллами далеко не всегда приводит к развитию АБЛА и у больных БА и пациентов с муковисцидозом. Так, среди больных БА повышенная кожная чувствительность к *Aspergillus* определяется в 13–25% случаев (R. Cramer et al., 1998; Ю.И. Фещенко, Е.М. Рекалова, 2009), а у больных муковисцидозом — в 31–59% случаев (S. Hemmann et al., 1998), при этом только у небольшого процента пациентов развивается АБЛА.

**!** Вероятно, что АБЛА возникает у генетически предрасположенных к атопии лиц, страдающих астмой и муковисцидозом, что может быть обусловлено полиморфизмом  $\alpha$ -цепи рецепторов IL-4RA и антигенов HLA-DR2 локуса D на 6 хромосоме лимфоидных клеток (A.P. Knutsen, R.G. Slavin, 2010).

### Лечение

1. Кортикостероидные препараты короткими курсами энтерально способствуют рассасыванию инфильтрации в легких и устраняют закупорку бронхов слизью у больных с обострением АБЛА. Обычная начальная доза преднизолона — 0,5 мг/кг/сут каждое утро в течение 2–4 недель (до разрешения острого процесса и рассасывания легочной инфильтрации) с последующим постепенным снижением дозы до 0,5 мг/кг/сут через день и отменой через 1–3 месяца. При муковисцидозе возможны более высокие дозировки — до 2 мг/кг/сут преднизолона в течение недели, затем необходимо снижать до 1 мг/кг/сут в течение недели за счет уменьшения дозирования через день. В дальнейшем — поддерживающая терапия в дозе 0,5 мг/кг через день в течение 3 месяцев, а затем на протяжении еще 3 месяцев постепенно следует довести дозу преднизолона до нуля (с рентгенконтролем и контролем уровня сывороточного IgE для диагностирования возможного рецидива). Если уровень IgE увеличился вдвое и более, дозу стероидов необходимо увеличить.

2. Итраконазол (200 мг дважды в сутки, для детей — 10 мг/кг/сут) как дополнительная терапия АБЛА используется при лечении обострений АБЛА (даже при негативных посевах мокроты на аспергиллы). Продолжительное лечение итраконазолом способствует положительной клинико-иммунологической динамике (снижению уровня сывороточного IgE, уменьшению эозинофилии мокроты, уменьшению количества обострений, увеличению легочной функции и толерантности к физической нагрузке, уменьшению дозы кортикостероидов).

3. Омализумаб (анти-IgE моноклональные антитела) как дополнительная терапия АБЛА.

4. Необходимо избегать пребывания в местах с высоким содержанием грибковых спор (сырые подвалы, компостные кучи и др.).

5. Анти-IgE, анти-IL-4 и/или анти-IL-13 моноклональные антитела могут быть полезны в лечении АБЛА.

Другая иммунотерапия у детей с АБЛА неэффективна и потенциально опасна (A.P. Knutsen, R.G. Slavin, 2010). Ингаляционные противовоспалительные средства (кромогликат и кортикостероиды), как правило, не являются эффективными.

### Прогноз

Если болезнь выявлена на ранней стадии и лечение начато незамедлительно (до того, как сформировались бронхоэктазы), прогрессирования болезни у больных с БА быть не должно, хотя рецидивы могут наблюдаться много лет спустя.

У детей с муковисцидозом рецидивы могут быть более частыми, поэтому необходимо проводить тщательное наблюдение и контроль с использованием рентгенографии грудной клетки и определением уровня сывороточного IgE каждые полгода (по крайней мере, в первые 1–2 года жизни ребенка), поскольку симптомы не могут служить надежным ориентиром для терапии.

Таким образом, АБЛА чаще развивается у пациентов с муковисцидозом, иногда — при БА. В развитии АБЛА немаловажную роль играют воздействие окружающей среды и сочетание генетических факторов. Ранняя диагностика и своевременное лечение АБЛА имеют важное значение в предотвращении развития тяжелых осложнений заболевания. Понимание иммунопатогенеза АБЛА позволит улучшить раннюю диагностику и лечение АБЛА.