

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-03>

## Грибы рода *Aspergillus* и хронические заболевания легких

**Я.И. Козлова**, кандидат медицинских наук, доцент  
**В.Д. Кузнецов**,  
**Н.Н. Клишко**, доктор медицинских наук, профессор  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
**E-mail:** kozlova510@mail.ru

*Среди микроскопических плесневых грибов, способных поражать респираторный тракт, ведущую роль играют Aspergillus spp. В настоящее время хронические заболевания легких признаны важным фактором риска развития различных вариантов аспергиллеза. У больных бронхиальной астмой (БА) вследствие аллергической реакции на антиген Aspergillus spp. могут сформироваться тяжелая БА с микогенной сенсибилизацией или аллергический бронхолегочный аспергиллез. Длительная колонизация Aspergillus spp. нижних отделов дыхательных путей больных с хроническими полостями в легких (туберкулез, муковисцидоз, бронхоэктазы) может привести к развитию хронического аспергиллеза легких. Кроме того, у больных хронической обструктивной болезнью легких факторами риска развития аспергиллеза являются повторные курсы антибактериальных препаратов при обострениях основного заболевания в сочетании с длительным применением системных или ингаляционных глюкокортикостероидов. Таким образом, Aspergillus spp. могут выступать в роли как инфекционных агентов, так и источников аллергенов и значительно ухудшать клиническое течение и исходы основного заболевания. Своевременное выявление Aspergillus-ассоциированных заболеваний у иммунокомпетентных пульмонологических больных способствует определению оптимальной терапевтической тактики и предотвращению развития осложнений.*

**Ключевые слова:** пульмонология, хронические заболевания легких, *Aspergillus spp.*, аллергический бронхолегочный аспергиллез, хронический аспергиллез легких.

**Для цитирования:** Козлова Я.И., Кузнецов В.Д., Клишко Н.Н. Грибы рода *Aspergillus* и хронические заболевания легких. Врач. 2020; 31 (11): 14–20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-03>

**М**ногочисленные современные исследования направлены на изучение микробиома дыхательных путей и его влияния на макроорганизм. Несмотря на то, что большинство работ сосредоточено на вкладе бактериальных агентов в микробиом человека, микроскопические грибы также играют важную роль в поддержании гомеостаза респираторного тракта. В нормальных условиях мукоцилиарный клиренс и активный пул альвеолярных макрофагов вместе с секретруемыми иммуноглобулином (Ig) А, муцином и другими факторами защиты являются эффективной оборонительной системой нижних дыхатель-

ных путей. Персистирующее воспаление, структурные и функциональные нарушения при хронических заболеваниях легких ведут к облегчению колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. и развитию различных вариантов аспергиллеза. Клинические проявления заболеваний, обусловленных *Aspergillus* spp., варьируют от доброкачественной колонизации до тяжелых поражений легких, таких как инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ), хронический аспергиллез легких (ХАЛ) и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА).

Еще в 1968 г. А.Н. Henderson и соавт. опубликовали результаты обследования 107 пациентов с различными хроническими заболеваниями легких, которые включали бронхиальную астму (БА), бронхоэктазы, эмфизему, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Обращало на себя внимание выявление у обследуемых преципитирующих антител к *Aspergillus* spp., у 10% были подтверждены различные варианты аспергиллеза легких [1]. Результаты европейского эпидемиологического исследования свидетельствуют, что *Aspergillus* spp. превзошел *Candida* spp. в качестве основного этиологического агента грибковых заболеваний [2].

В нашей работе рассмотрены различные варианты аспергиллеза, которые развиваются на фоне БА, ХОБЛ, бронхоэктазов, муковисцидоза и туберкулеза легких. Своевременное выявление *Aspergillus*-ассоциированных заболеваний у пульмонологических больных поможет предупредить развитие осложнений, начать рациональную противовоспалительную и антимикотическую терапию.

### **ASPERGILLUS SPP. – ВОЗБУДИТЕЛИ МИКОЗОВ ЛЕГКИХ**

*Aspergillus* spp. – повсеместно распространенные плесневые грибы, растущие в почве, часто встречаются в органических отбросах, гниющих растениях, а также в некоторых пищевых продуктах, строительных материалах, в системе вентиляции зданий [3].

Споры *Aspergillus* spp. 2–3 мкм в диаметре, для них характерно дихотомическое ветвление под углом 45°, мицелий септированный. Человек ежедневно вдыхает несколько тысяч спор *Aspergillus* spp., которые, благодаря своим размерам и способности выживать в различных условиях, могут проникать даже в нижние отделы респираторного тракта. Существует более 180 видов *Aspergillus*, включая *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, которые представляют собой наиболее распространенные виды, вызывающие болезни у человека. Факторами патогенности *Aspergillus* spp. являются способность к росту при температуре 37°C, наличие ферментов (протеазы, фосфолипазы), токсинов (афлатоксин, фузигиллин) и ингибиторов иммунной системы (глиотоксин нарушает функцию макрофагов и нейтрофилов). Мукоцилиарный клиренс препятствует попаданию конидий *Aspergillus* spp. в альвео-

лы, а альвеолярные макрофаги способны эффективно уничтожить их. Уничтожение мицелия-возбудителя происходит с участием нейтрофильных гранулоцитов, Т-лимфоцитов и системы комплемента. Однако при неэффективном удалении из респираторного тракта грибковые конидии могут прорасти, образуя гифы, которые, в свою очередь, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию различных вариантов аспергиллеза [4].

*Aspergillus* spp. вызывает различные по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу заболевания легких: ИАЛ, ХАЛ и АБЛА. Эти заболевания возникают у разных континентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Клинический вариант и тяжесть заболевания определяются преимущественно состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя [5].

У иммунокомпрометированных пациентов развивается ИАЛ, характеризующийся высокой летальностью. Наиболее часто ИАЛ выявляют у гематологических больных во время цитостатической терапии или после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У больных с хроническими заболеваниями легких без выраженного иммунодефицита развивается ХАЛ. Для больных с атопией характерно формирование АБЛА.

Таким образом, *Aspergillus*-ассоциированное заболевание существует в спектре структурных и функциональных нарушений легких. Следует помнить, что пациент может эволюционировать с течением времени от одного *Aspergillus*-ассоциированного заболевания к другому или одновременно сочетать несколько вариантов аспергиллеза, что делает идентификацию таких клинических состояний диагностически сложной задачей особенно в контексте хронического заболевания легких.

Вариант *Aspergillus*-ассоциированного заболевания часто дополнительно зависит от структурных изменений легких или дыхательных путей и последствий лечения «фонового» заболевания. Кроме того, при отсутствии сформировавшегося аспергиллеза легких даже простая колонизация или сенсibilизация к *Aspergillus* spp. может ухудшить течение основного заболевания и отрицательно повлиять на функцию легких и развитие обострений [6].

### **ASPERGILLUS SPP. И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

БА – гетерогенное заболевание, для которого характерно хроническое воспаление дыхательных путей, наличие свистящих хрипов, одышки, кашля. Респираторные симптомы варьируют по времени и интенсивности и возникают вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

По мнению ряда экспертов, микогенная сенсibilизация ассоциирована с тяжелым, неконтролируемым течением БА [7]. Признание этого факта при-

вело к появлению термина «тяжелая бронхиальная астма с микогенной сенсибилизацией» (ТБАМС; Severe Asthma with Fungal Sensitisation – SAFS), который был предложен в 2006 г. Это группа больных БА с неконтролируемым течением заболевания и сенсибилизацией к антигенам грибов, отсутствием бронхоэктазов, скоплений слизи и уровнем общего IgE < 1000 МЕ/мл [8].

В многочисленных исследованиях распространенность сенсибилизации к *Aspergillus*, которую выявляют либо с помощью прик-тестов, либо с помощью специфических IgE, оценивают как высокую – от 28 до 45% [9]. Опубликованы результаты исследования, проведенного в Северной Индии, согласно которому частота сенсибилизации к *Aspergillus* у больных тяжелой БА составляет 50,9% [10]. Ряд современных работ свидетельствует, что сенсибилизация к грибам рода *Aspergillus* связана с более низкой функцией легких, а также частотой обострений и госпитализаций у больных БА [11]. Результаты исследования J.G. Ken и соавт. (2017) показали высокую распространенность аллергической сенсибилизации в многоэтнической азиатской когорте больных тяжелой БА. На основании данных кожных прик-тестов распространенность специфической сенсибилизации к *Aspergillus* составила 11,7%. При этом именно сенсибилизация к *Aspergillus*, но не к другим аллергенам, была независимо связана с более низкой функцией легких и частыми обострениями [12]. Кроме того, сенсибилизация к *A. fumigatus* приводит к ухудшению функции легких, а также влияет на развитие бронхоэктазов у больных БА [13].

По мнению ряда авторов, больные ТБАМС потенциально нуждаются в применении антимикотической терапии. Результаты современных исследований применения азолов у данной категории больных противоречивы. Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) продемонстрировало эффективность итраконазола у больных ТБАМС. После 32 нед терапии у пациентов зафиксировано улучшение качества жизни согласно опроснику AQLQ, увеличение утренней пиковой скорости выдоха и снижение уровня общего IgE [14]. Однако в исследованиях J. Agbetele и соавт. не выявлено положительной клинико-иммунологической динамики на фоне 3-месячного курса лечения вориконазолом у больных среднетяжелой и тяжелой БА, сенсибилизированных к *A. fumigatus* [15].

В настоящее время эксперты подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этой области, чтобы определить роль противогрибковых препаратов в лечении ТБАМС. Опубликованы сообщения о возможности назначения омализумаба у данной категории больных, однако применение биологической терапии требует более детального изучения [16].

Известно, что БА является фактором риска развития такого тяжелого хронического заболевания

легких, как АБЛА. Данное заболевание впервые было описано К. Hinson и соавт. в 1952 г., с тех пор выявление случаев АБЛА возрастает с каждым годом во всех странах.

В патогенезе АБЛА ведущую роль играет существенное усиление активности Т-хелперов типа 2, в результате чего развивается эозинофилия, гиперпродукция слизи и переключение синтеза иммуноглобулинов на класс E (IgE). Воспалительная реакция приводит к гиперчувствительности дыхательных путей, которая клинически проявляется типичными астматическими симптомами, такими как приступы бронхиальной обструкции, кашель и одышка. Больные могут отмечать повышение температуры тела, потерю массы тела, недомогание, кашель, иногда кровохарканье. У 31–69% больных наблюдают отделение мокроты, содержащей коричневатые-черные включения. Постепенно развиваются фиброз, бронхоэктазы, что приводит к дыхательной недостаточности и инвалидизации пациентов [17]. К сожалению, врачи недостаточно информированы о диагностике и лечении этого заболевания. Во многих странах, в том числе и в России, АБЛА часто не распознают вовремя.

Диагноз АБЛА основан на сочетании клинических, рентгенологических и иммунологических критериев, предложенных рабочей группой International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). У пациента должны быть все обязательные критерии – астма, специфичный к *A. fumigatus* IgE (>0,35 МЕ/мл), повышение уровня общего IgE (>1000 МЕ/мл); а также 2 из дополнительных критериев – положительный IgG к *A. fumigatus*, абсолютное количество эозинофилов >500 клеток/мкл и характерные рентгенографические признаки АБЛА [18].

В качестве противовоспалительной терапии АБЛА используют системные глюкокортикостероиды (ГКС), для уменьшения грибковой нагрузки в дыхательных путях – антимикотические препараты. Назначение специфических антимикотических препаратов при АБЛА позволяет ослабить иммунный ответ в связи с уменьшением антигенной стимуляции и, следовательно, избежать или снизить потребность в ГКС-терапии.

Данные последнего систематического обзора по лечению АБЛА противогрибковыми препаратами, включавшего 38 наблюдений и 4 рандомизированных контролируемых исследования, подтверждают, что противогрибковые препараты могут улучшать симптомы, легочную функцию и рентгенологическую картину, а также способствовать снижению частоты обострений и уменьшению дозы ГКС.

Эффективность итраконазола в лечении АБЛА подтверждена в 2 рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. P. Wark и соавт. показали, что применение итраконазола приводит к улучшению функции легких, позволяет снизить дозы ГКС

и уменьшить частоту обострений [19]. Более новые антимикотические препараты — вориконазол и позаконазол — также были изучены у больных АБЛА. В ретроспективных исследованиях показано, что вориконазол и позаконазол являются эффективными альтернативными препаратами для лечения АБЛА [20].

Кроме того, изучены другие потенциальные альтернативные терапевтические подходы, например, использование моноклонального антитела против IgE (омализумаб) и ингаляции амфотерицина В. В обоих случаях эффективность продемонстрирована на небольших группах больных АБЛА, что подтверждает необходимость дальнейшего проведения многоцентровых проспективных рандомизированных контролируемых исследований этих препаратов [21].

Важно отметить, что при длительном использовании пролонгированных пероральных ГКС у больных АБЛА повышается риск иммуносупрессии, что может привести к формированию ХАЛ.

Таким образом, в рутинной клинической практике важно помнить, что у больных БА гиперчувствительность к грибам *Aspergillus* даже при отсутствии АБЛА ассоциируется с более тяжелыми исходами заболевания, которые включают частые обострения, госпитализации в отделения интенсивной терапии, более низкие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и фиксированную обструкцию дыхательных путей [22].

### ASPERGILLUS SPP. И ХОБЛ

ХОБЛ — это хроническое воспалительное заболевание легких, характеризующееся прогрессирующей необратимой обструкцией дыхательных путей, обычно, но не исключительно, вызванной курением.

Грибы рода *Aspergillus* часто выявляют в респираторных биосубстратах пациентов с ХОБЛ. Проспективное исследование пациентов, поступивших в больницу с обострением ХОБЛ, показало, что частота выделения *Aspergillus* spp. из мокроты составила 16,6% при поступлении и 14,1% — при наблюдении в течение 1 года [23]. В другом многоцентровом проспективном исследовании, включающем пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, показано, что ХОБЛ и прием системных ГКС ассоциированы с выделением *Aspergillus* spp. из трахеальных аспиратов (коэффициенты вероятности соответственно 2,9 и 4,5) [24]. У 8–15% пациентов с ХОБЛ проявляются признаки гиперчувствительности к *Aspergillus* spp. [25], что, в свою очередь, связано с ухудшением функции легких и развитием синдрома перекреста БА и ХОБЛ.

Колонизация дыхательных путей больных ХОБЛ грибами рода *Aspergillus* может привести к развитию ХАЛ. При ХАЛ необходима длительная пероральная противогрибковая терапия для улучшения состояния в целом и устранения респираторных симптомов, прекращения кровохарканья и предотвращения про-

грессирования заболевания. В случае технической возможности рекомендовано хирургическое удаление аспергиллемы.

В настоящее время эксперты обсуждают проблему того, что грибы рода *Aspergillus* могут не только колонизировать дыхательные пути пациентов с ХОБЛ, но и способствовать развитию ИАЛ [26]. S. Lin и соавт. (2001) в исследовании с участием пациентов с ИАЛ (n=50) установили, что у 1,3% обследованных основным заболеванием являлась ХОБЛ [27]. В исследовании N. Tutar и соавт. (2013) ИАЛ выявлен у 15,4% пациентов с ХОБЛ, имеющих положительную культуру *Aspergillus* spp. из нижних дыхательных путей [28].

При развитии ИАЛ у больных ХОБЛ обычно наблюдается пневмония, рефрактерная к антибактериальным препаратам. В качестве критериев диагностики ИАЛ при ХОБЛ предлагается выявление гиф *Aspergillus* spp. при гистологическом или цитологическом исследовании в сочетании с доказательствами ассоциированного повреждения тканей. Диагноз вероятного или возможного ИАЛ может быть поставлен на основании комбинации неспецифических изменений компьютерной томографии, включая признаки ореола или воздушного полумесяца, положительных культур *Aspergillus* spp. из нижних дыхательных путей и положительных биологических маркеров, включая тест на сывороточные антитела и (или) антигены [29].

Экстраполируя результаты большого рандомизированного исследования, включавшего в основном пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [30], противогрибковая терапия вориконазолом остается первой линией в лечении ИАЛ. По-прежнему существует острая необходимость в проведении аналогичных терапевтических исследований у пациентов с ХОБЛ и ИАЛ.

### ASPERGILLUS SPP. И БРОНХОЭКТАЗЫ

Бронхоэктазы — приобретенные, реже врожденные, сегментарные патологические расширения просветов бронхов с изменением анатомической структуры стенки бронха, обусловленные деструкцией и (или) нарушением нервно-мышечного тонуса вследствие воспаления, фиброза и гипоплазии структурных элементов бронхов. Как правило, в основе развития бронхоэктазов лежат рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, локальная воспалительная реакция и повреждение бронхиальной стенки.

Причиной развития около 10% «идиопатических» бронхоэктазов может быть АБЛА. Однако АБЛА может развиваться также в уже анатомически аномальных дыхательных путях. Для больных со сформировавшимися бронхоэктазами характерен высокий риск колонизации и развития различных вариантов аспергиллеза [6].

Муковисцидоз — частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного ре-

гулятора муковисцидоза (*МВТР*), который является каналом для активного перемещения ионов хлора и регулятором обратного всасывания ионов натрия, и характеризуется поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем. Больные муковисцидозом – одна из самых тяжелых категорий пульмонологических пациентов. Отсутствие или недостаточность *МВТР* в бронхолегочном эпителии способствует продукции большого количества вязкого слизистого секрета. Это обеспечивает благоприятные условия для колонизации дыхательных путей разными патогенными микроорганизмами, в том числе и *Aspergillus* spp. Кроме того, исследования показывают, что *МВТР* является ключевым компонентом в направлении эпителиального клеточного ответа на *A. fumigatus*. При мутации гена *МВТР A. fumigatus* может привести к усилению воспалительного ответа [31].

Данные о частоте микогенной сенсибилизации у больных муковисцидозом варьируют в широких пределах. Метаанализ 64 исследований показал, что частота сенсибилизации к *Aspergillus* spp. в этой группе больных составляет 39,1%. Согласно результатам исследований, в основе которых лежало определение уровня специфического IgE, частота сенсибилизации к *Aspergillus* spp. у больных муковисцидозом составила: по данным V.N. Maturu – 32,8% [32], по данным P.S. Hutcheson – 54% [33].

Бронхоэктазы являются факторами риска развития заболеваний, ассоциированных с *Aspergillus*, как при муковисцидозе, так и без него. Однако бронхоэктазы при муковисцидозе являются прогностически более неблагоприятными в отношении развития АБЛА. На начальных стадиях микогенной сенсибилизации не наблюдается выраженных клинических признаков заболевания. Продолжительное воздействие плесневых грибов приводит к усугублению клинических проявлений, повышению уровня специфических IgE, количества эозинофилов и развитию АБЛА.

АБЛА поражает от 2 до 15% больных муковисцидозом и существенно отягощает основное заболевание. Диагностика АБЛА при муковисцидозе сложна, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания [34]. У больных муковисцидозом, в отличие от БА, легочные инфильтраты, бронхоэктазы являются обычными проявлениями поражения легких вследствие рецидивирующей бактериальной инфекции. Кроме того, АБЛА у пациентов с муковисцидозом ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами, включая более высокие показатели микробной колонизации, пневмоторакс, кровохарканье и низкий индекс массы тела.

Вдыхание большого количества спор грибов рода *Aspergillus* у больных муковисцидозом может привести к развитию других форм аспергиллеза вследствие на-

рушения мукоцилиарного клиренса, архитектоники легочной ткани, местных нарушений иммунного ответа, а также возможной трансплантации органов. У иммунокомпетентных лиц эффективный иммунный ответ предотвращает инвазию и рост грибов *Aspergillus*, попавших в респираторный тракт. Ключевым звеном патогенеза различных вариантов аспергиллеза являются нарушения в работе иммунной системы, приводящие к дисбалансу провоспалительного и противовоспалительного ответа [35]. В клинической практике врачи должны помнить о возможном развитии у пациента ХАЛ, а при выраженном иммунодефиците – ИАЛ. Следует отметить, что данные варианты микоза, обусловленного грибами рода *Aspergillus*, встречаются намного реже, чем АБЛА.

### ASPERGILLUS SPP. И ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ

Актуальной является проблема поражения дыхательных путей грибами рода *Aspergillus* у больных туберкулезом легких. В серии британских исследований 1960-х г. у 25% пациентов с остаточными полостями >2,5 см после лечения туберкулеза легких в крови были обнаружены преципитины к *Aspergillus*. Преципитины и рентгенологические признаки аспергиллемы были выявлены через 1 год после терапии у 14% обследованных, через 4 года – у 22% [36]. Согласно иранскому исследованию (2015) с участием пациентов с туберкулезом легких, которое включало прямую микроскопию мокроты, определение грибковой культуры и рентген легких, 2,4% пациентов соответствовали критериям аспергиллемы и 11,3% – критериям ХАЛ [37]. Таким образом, предшествующий туберкулез легких – значимый фактор риска развития ХАЛ. В мире около 3 млн больных ХАЛ, из них около 1,2 млн – больных туберкулезом; расчетное число больных ХАЛ в нашей стране – 52 311 [38]. Многие случаи ХАЛ, связанные с туберкулезом, не диагностируются, поскольку ХАЛ часто неверно интерпретируют как рецидив ранее перенесенного туберкулеза легких.

ХАЛ – заболевание, которое включает одиночную аспергиллему, хронический кавернозный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез, нодулярный аспергиллез, а также подострый инвазивный аспергиллез. ХАЛ протекает как медленно прогрессирующее деструктивное заболевание, которое обычно начинается с верхних долей легких. Примерно у 25% больных выявляют аспергиллему. Одиночная аспергиллема – полость, содержащая «грибной шар», с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза; у иммунокомпетентного пациента симптомы минимальны и без рентгенологических признаков прогрессии в течение >3 мес наблюдения. Обычно в начале происходит колонизация полости, затем рост грибов на ее внутренней поверхности, и лишь потом – аспергиллема. В большинстве случаев аспергиллему выявляют в верхней доле право-

го легкого (50–75%), реже — в верхней доле левого легкого (20–30%) [35].

Клиническими проявлениями ХАЛ на фоне туберкулеза обычно являются потеря массы тела в течение нескольких месяцев, хронический продуктивный кашель, кровохарканье, усталость и (или) одышка.

Для установления диагноза ХАЛ необходимо сочетание следующих признаков:

- $\geq 1$  полости с грибковым конгломератом внутри или без такового, либо узлы при лучевом обследовании легких;
- прямое подтверждение аспергиллезной инфекции (микроскопия или посев биопсийного материала) или иммунологическая реакция на *Aspergillus* spp.;
- исключение альтернативного диагноза.

Все признаки должны наблюдаться в течение  $\geq 3$  мес. Уровень антител к *Aspergillus* (преципитины) повышен у  $>90\%$  больных [39].

В отличие от ИАЛ, ХАЛ возникает преимущественно у пульмонологических больных без выраженного иммунодефицита. ХАЛ чаще развивается в существовавшей ранее полости в легком или плевральной полости, но нередко сам приводит к формированию и распространению новых полостей или узлов, иногда — к консолидации легочной ткани. У больных ХАЛ должны быть исключены альтернативные диагнозы, такие как активный туберкулез, другие микозы, новообразования, абсцесс или гранулематоз с полиангиитом.

Объем терапии при ХАЛ зависит от конкретных проявлений заболевания. Лечение ХАЛ состоит из длительной антимикотической терапии, хирургического удаления очагов поражения, а также лечения «фоновых заболеваний». Хирургическое вмешательство — основной метод лечения нодулярного аспергиллеза и одиночной аспергиллемы. Кроме того, хирургическое лечение является важным компонентом комплексного лечения других вариантов ХАЛ. Однозначным показанием является высокий риск или развитие легочного кровотечения.

Основу антимикотической терапии составляет применение азолов. Применение вориконазола или итраконазола в течение 6 мес эффективно у 60% больных ХАЛ, также описан альтернативный метод лечения — внутриспиральное введение амфотерицина В [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В естественных условиях макроорганизм и его микробиом поддерживают состояние динамического равновесия. Мукостаз и нарушение дренажной функции бронхов на фоне хронических заболеваний с персистирующим воспалением создают благоприятные условия для постоянной колонизации бронхиального дерева микроорганизмами, включая грибы *Aspergillus* spp.

Наряду с известным фактором риска развития аспергиллеза легких (иммуносупрессия у гематологических больных во время цитостатической терапии или после

трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток), хронические заболевания легких приобретают все большую актуальность. В зависимости от «фоновых» заболеваний и состояния иммунной системы больного возможно развитие разных вариантов аспергиллеза. Следует помнить, что даже при отсутствии клинически выраженного аспергиллеза легких наличие грибов рода *Aspergillus* в дыхательных путях пациентов с хроническими заболеваниями легких может ухудшить течение и исходы заболевания. Дальнейшие исследования *Aspergillus* spp. и его взаимодействия с организмом-хозяином является важной задачей, решение которой необходимо для последующего определения молекулярных маркеров диагностики и профилактики *Aspergillus*-ассоциированных хронических заболеваний легких.

\* \* \*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература/Reference

1. Henderson A., English M., Vecht R. Pulmonary aspergillosis. A survey of its occurrence in patients with chronic lung disease and a discussion of the significance of diagnostic tests. *Thorax*. 1968; 23 (5): 513–8. DOI: 10.1136/thx.23.5.513
2. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009; 52 (3): 197–205. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2009.01691.x
3. Rick E., Woolnough K., Pashley C. et al. Allergic Fungal Airway Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26 (6): 344–54. DOI: 10.18176/jiaci.0122
4. van de Veerdonk F., Gresnigt M., Romani L. et al. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2017; 15 (11): 661–74. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.90
5. Kosmidis C., Denning D. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015; 70 (3): 270–7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206291
6. Ca Yii A., Koh M., Lapperre T. et al. The emergence of *Aspergillus* species in chronic respiratory disease. *Front Biosci (Schol. Ed)*. 2017; 9: 127–38. DOI: 10.2741/s477
7. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *J Fungi*. 2016; 2: 13–8.
8. Denning D., O'Driscoll B., Hogaboam C. et al. The link between fungi and asthma: A summary of the evidence. *Eur Respir J*. 2006; 27: 615–26. DOI: 10.1183/09031936.06.00074705
9. Agarwal R., Aggarwal A., Gupta D. et al. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13 (8): 936–44.
10. Agarwal R., Nath A., Aggarwal A. et al. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India. *Mycoses*. 2010; 53 (2): 138–43. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2008.01680.x
11. Fairs A., Agbetile J., Hargadon B. et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182 (11): 1362–8. DOI: 10.1164/rccm.201001-0087OC
12. Goh K., Ang Yii A., Lapperre T. et al. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2017; 10: 131–140. DOI: 10.2147/JAA.S130459
13. Menzies D., Holmes L., McCumesky G. et al. *Aspergillus* sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy. Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011; 66(5): 679–85. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02542.x
14. Denning D., O'Driscoll B., Powell G. et al. 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 (1): 11–8. DOI: 10.1164/rccm.200805-7370C

15. Agbetile J., Bourne M., Fairs A. et al. Effectiveness of voriconazole in the treatment of *Aspergillus fumigatus* associated asthma (EVITA3 study). *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134 (1): 33–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.050
16. Di Stefano F., Cinti B., Antonicelli L. Efficacy of omalizumab in severe asthma with fungal sensitisation: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014; 46 (1): 56–9.
17. Knutsen A., Bush R., Demain J. et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (2): 280–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.970
18. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A. et al. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group 2013. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (8): 850–73. DOI: 10.1111/cea.12141
19. Wark P., Hensley M., Salto N. et al. Antiinflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (5): 952–7. DOI: 10.1067/mai.2003.1388
20. Chishimba L., Niven R., Cooley J. et al. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma.* 2012; 49 (4): 423–33. DOI: 10.3109/02770903.2012.662568
21. Ram B., Aggarwal A., Dhooria S. et al. A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Asthma.* 2016; 53 (5): 517–24. DOI: 10.3109/02770903.2015.1127935
22. Fairs A., Agbetile J., Hargadon B. et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182 (11): 1362–8. DOI: 10.1164/rccm.201001-0087OC
23. Huerfía A., Soler N., Esperatti M. et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res.* 2014; 15 (1): 17. DOI: 10.1186/1465-9921-15-17
24. Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., Ortiz-Leyba C. et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care.* 2005; 9 (3): 191–9. DOI: 10.1186/cc3488
25. Agarwal R., Hazarika B., Gupta D. et al. *Aspergillus* hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: COPD as a risk factor for ABPA? *Med Mycol.* 2010; 48 (7): 988–94. DOI: 10.3109/13693781003743148
26. Samarakoon P., Soubani A. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis.* 2008; 5 (1): 19–27. DOI: 10.1177/1479972307085637
27. Lin S., Schranz J., Teutsch S. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 (3): 358–66. DOI: 10.1086/318483
28. Tutar N., Metan G., Koc A. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med.* 2013; 8 (1): 59. DOI: 10.1186/2049-6958-8-59
29. Bulpa P., Dive A., Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007; 30 (4): 782–800. DOI: 10.1183/09031936.00062206
30. Herbrecht R., Denning D., Patterson T. et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for, C. Treatment of and G. the Global Aspergillus Study: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347 (6): 408–15. DOI: 10.1056/NEJMoa020191
31. Agarwal R., Khan A., Aggarwal A. et al. Link between CFTR mutations and ABPA: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses.* 2012; 55 (4): 357–65. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02130.x
32. Maturu V., Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45 (12): 1765–78. DOI: 10.1111/cea.12595
33. Hutcheson P., Knutsen A., Rejent A. et al. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1996; 110 (2): 363–6. DOI: 10.1378/chest.110.2.363
34. Baxter C., Dunn G., Jones A. et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132 (3): 560–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.007
35. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. (учебное пособие). М.: Фармтек, 2017; 272 с. [Klimko N. Mycoses: diagnosis and treatment. A guide for physicians. 3<sup>rd</sup> ed. (tutorial). Moscow: Farmtek, 2017; 272 p. (in Russ.)].
36. *Aspergillus* in persistent lung cavities after tuberculosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle.* 1968; 49 (1): 1–11.
37. Hedayati M., Azimi Y., Droudinia A. et al. Prevalence of chronic pulmonary aspergillosis in patients with tuberculosis from Iran. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34 (9): 1759–65. DOI: 10.1007/s10096-015-2409-7
38. Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Борзова Ю.В. и др. Сочетание аллергического бронхолегочного аспергиллеза (*A. terreus*) и хронического аспергиллеза легких (*A. fumigatus*): Описание клинического случая и обзор литературы. *Проблемы медицинской микологии.* 2020; 22 (1): 28–35. [Kuznetsov V., Kozlova Y., Borzova Y. et al. Aspergillosis (*A. terreus*) and chronic pulmonary aspergillosis (*A. fumigatus*). Clinical case and review of literature. *Problems In Medical Mycology.* 2020; 22 (1): 28–35 (in Russ.)].
39. Denning D., Cadranell 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
40. Limper A., Knox K., Sarosi G. et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (1): 96–128. DOI: 10.1164/rccm.2008-740ST

## ASPERGILLUS SPECIES AND CHRONIC LUNG DISEASES

Ya. Kozlova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; V. Kuznetsov; Professor N. Klimko, MD  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Among microscopic fungi that can infect the respiratory tract, *Aspergillus* spp. plays a leading role. Currently, chronic lung diseases are recognized as an important risk factor for various types of aspergillosis.

In patients with asthma due to an allergic reaction to the *Aspergillus* spp. antigen severe asthma with fungal sensitization (SAFS) or allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) may develop. Long colonization of the lower respiratory tract by mold fungi in patients with chronic pulmonary cavities (tuberculosis, cystic fibrosis, bronchiectasis) can lead to the development of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). In addition, in patients with COPD, risk factors for aspergillosis are long-term use of systemic or inhaled glucocorticosteroids in combination with repeated courses of antibacterial drugs in exacerbations of the underlying disease. Thus *Aspergillus* spp. they can act as both infectious agents and sources of allergens and significantly worsen the clinical course and outcomes of the underlying disease. Timely detection of *Aspergillus*-associated diseases in immunocompetent pulmonological patients helps to determine the optimal therapeutic tactics and prevent the development of complications.

**Key words:** pulmonology, chronic lung diseases, *Aspergillus* spp., allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic pulmonary aspergillosis.

**For citation:** Kozlova Ya., Kuznetsov V., Klimko N. *Aspergillus* species and chronic lung diseases. *Vrach.* 2020; 31 (11): 14–20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-03>