

АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Я.И. Козлова¹, Ю.В. Борзова¹, О.В. Шадривова¹, И.Е. Сулова¹, О.В. Аак¹, С.М. Игнатьева¹, Т.С. Богомоллова¹, В.А. Понная¹, Т.А. Степаненко², А.В. Орлов^{1,3}, С.А. Красовский⁴, Н.Н. Климко¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

³Детская городская больница № 4 Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

⁴Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

Pulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation

Ya.I. Kozlova¹, Yu.V. Borzova¹, O.V. Shadrivova¹, I.E. Suslova¹, O.V. Aak¹, S.M. Ignat'eva¹, T.S. Bogomolova¹, V.A. Ponnaja¹, T.A. Stepanenko², A.V. Orlov^{1,3}, S.A. Krasovskiy⁴, N.N. Klimko¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Multidisciplinary City Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

³Saint Olga Children's City Hospital № 4, Saint-Petersburg, Russia

⁴Science Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Оценить частоту развития различных форм аспергиллеза легких у больных муковисцидозом.

Материалы и методы. В 2014–2017 гг. в проспективное исследование в разных регионах РФ включили 190 больных муковисцидозом в возрасте от 1 до 37 лет (130 детей, 60 взрослых). Всем пациентам провели аллергологическое обследование (кожные тесты с грибковыми аллергенами, определение уровня общего IgE и специфических IgE к грибковым аллергенам) и микологическое обследование (микроскопия и посев респираторных субстратов). По показаниям выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки.

Результаты. У больных муковисцидозом частота микогенной сенсибилизации составила 57%, к *Aspergillus* spp. – 27%. Аллергический бронхолегочный аспергиллез выявили у 5,7% пациентов, хронический аспергиллез легких – у 4,2%, инвазивный аспергиллез развился у одного пациента (0,5%) на фоне иммунодепрессивной терапии после трансплантации печени.

Заключение. Впервые определена частота развития аспергиллеза легких у больных муковисцидозом в Российской Федерации (10,5%). Больным муковисцидозом показано микологическое обследование для своевременного лечения различных вариантов аспергиллеза легких.

Ключевые слова: муковисцидоз, аспергиллез, аллергический бронхолегочный аспергиллез, *Aspergillus*.

Введение

Aspergillus spp. – это возбудители инвазивного аспергиллеза (ИА) и хронического аспергиллеза легких (ХАЛ), а также источники большого количества аллергенов [1, 2]. Конидии этих плесневых

Abstract

The aim: to assess the incidence of various forms of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. In 2014–2017 yy. in prospective study in different regions of Russia were included 190 patients with cystic fibrosis aged 1 to 37 years. Children – 130, adults – 60. All patients underwent allergy (skin tests with fungal allergens, total IgE level, specific IgE to fungal allergens) and mycology (microscopy and cultural investigations of respiratory biomaterials) testing. Chest computed tomography was performed according to the indications.

Results. The incidence of fungal sensitization in patients with cystic fibrosis was 57%, to *Aspergillus* spp. – 27%. The incidence of allergic bronchopulmonary aspergillosis was 5,7%, chronic lung aspergillosis – 4,2%, invasive aspergillosis developed in one patient (0,5%) during immunosuppressive therapy after liver transplantation.

Conclusion. The incidence of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis in the Russian Federation was first determined (10.5%). Mycology testing is indicated for patients with cystic fibrosis for early treatment of different variants of pulmonary aspergillosis.

Key words: cystic fibrosis, lung aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Aspergillus*.

грибов присутствуют как в открытом воздухе, так и в жилых и производственных помещениях. При этом размер конидий *Aspergillus* spp. (3–5 мкм) позволяет глубоко проникать в респираторный тракт [3]. К основным группам риска развития

аспергиллеза легких относят: иммуноскомпромированных больных, пациентов с дефектами мукоцилиарного клиренса и нарушением функции эпителиальных клеток (бронхиальная астма, муковисцидоз), а также больных с ранее возникшими полостями легких (туберкулез, опухоль) [2–5]. Клинические проявления заболеваний, обусловленных *Aspergillus spp.*, варьируют от доброкачественной колонизации до тяжелых поражений легких, таких как ИА и ХАЛ, а также аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) [5].

У больных муковисцидозом (МВ) диагностика аспергиллеза легких затруднена в связи с неспецифичностью клинических и рентгенологических проявлений [6, 7]. В настоящее время данные о распространенности различных форм аспергиллеза легких у больных МВ недостаточны и противоречивы.

Цель исследования — оценить частоту развития различных форм аспергиллеза легких у больных муковисцидозом.

Материалы и методы

В 2014–2017 гг. в проспективное исследование в разных регионах РФ включили 190 больных муковисцидозом в возрасте от 1 до 37 лет (медиана — 14 лет): мужчин — 96, женщин — 94; детей — 130, взрослых — 60.

Лабораторная диагностика аспергиллеза включала микроскопию и посев респираторных субстратов, а также серологические и гистологические исследования. Материал (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), мокроту, промывные воды околоносовых пазух носа) засеивали на среду Сабуро, посевы инкубировали при 37°C в течение 10 дней. Полученные культуры *Aspergillus spp.* идентифицировали по морфологическим признакам. При микроскопии использовали нативный препарат или окраску калькофлюором белым, отмечали наличие септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°.

Наличие галактоманна в сыворотке крови и БАЛ оценивали иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности (ИОП) выше 0,5 в сыворотке крови и БАЛ [8]. Всем пациентам определяли уровень IgG к *Aspergillus fumigatus* с помощью иммуноферментной системы «Аспергилл-IgG-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор Бест»).

Больным проводили аллергологическое обследование, которое включало кожное тестирование с 6 грибковыми аллергенами: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Candida* («Allergopharma», Германия, разрешение этического комитета СЗГМУ им. И.И. Мечникова от 24.06.2014). Методом иммуноферментного ана-

лиза определяли уровень общего IgE (ООО «Полигност», Россия) и специфических IgE (sIgE) к грибковым аллергенам (панель биотинилированных аллергенов «Алкор Био», Россия) в сыворотке крови.

По показаниям выполняли компьютерную томографию (КТ) легких в режиме высокого разрешения.

Для выявления микогенной сенсибилизации использовали критерий, предложенный международными экспертами ISHAM: положительный кожный прик-тест (≥ 3 мм) и/или выявление в сыворотке крови уровня специфического IgE к грибковому аллергену, соответствующего классу 1 и выше ($\geq 0,35$ Ед/мл) [6]. Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев Stevens et al. [9]. Диагноз ХАЛ устанавливали на основании критериев Denning et al. [10]. Диагноз ИА легких устанавливали на основании критериев EORTC/MSG [8].

Полученные данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows. Также мы проанализировали данные из научной литературы в базах PubMed и www.aspergillus.org.uk. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic pulmonary aspergillosis, aspergilloma, cystic fibrosis.

Результаты и обсуждение

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, для которого характерно поражение желез внешней секреции и тяжёлые нарушения функции органов дыхания [11–13]. МВ обусловлен мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза. Доминирующей мутацией является F508del, которая была выявлена в 66% из 20 000 изученных хромосом у больных МВ во всем мире [14]. Распространенность МВ варьирует в зависимости от популяции. В 2014 г. в «Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации» были включены данные 2131 больного [15]. Ранее в связи с высокой летальностью из-за прогрессирующих поражений легких считали, что МВ — патология исключительно детей раннего возраста. За последние десятилетия достигнуты успехи в лечении МВ: выросли продолжительность жизни и доля взрослых пациентов, значительно увеличилось общее число больных, улучшилось качество их жизни [11, 12]. Однако взросление больных также сопровождается увеличением частоты легочных и внелегочных осложнений. Поэтому в настоящее время возрастает интерес к микотическим поражениям легких, которые требуют новых диагностических и терапевтических подходов.

В 2014–2017 г. обследовали 190 пациентов из разных регионов РФ. Основу регистра составили больные из Санкт-Петербурга и Ленинградской области — 77 человек (40,5%), Екатеринбург — 29 человек

(15,2%), Самары – 28 человек (14,7%), Воронежа – 25 человек (13,1%) и Москвы – 19 человек (10%). Кроме того, были обследованы больные из Томска (2), Липецка (2), Рязани (2), Перми (1), Уфы (1), Челябинска (1), Омска (1), Белгорода (1) и Смоленска (1).

Распределение пациентов по полу было равным: мужчин – 50,5%, женщин – 49,5%, возраст – от 1 до 37 лет; медиана возраста составила 14,0 (8–19) лет. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 31,5%.

При посеве мокроты и БАЛ *Aspergillus* spp. выявили у 36 (19%) больных МВ: рост *A. fumigatus* – у 34 (18%), *A. flavus* – у 9 (4,7), *A. niger* – у 7 (3,7%), *A. nidulans* – у 1 (0,5), *A. terreus* – у 1 (0,5) больных. Два и более вида *Aspergillus* были выявлены у 46% больных. Рост *Aspergillus* spp., полученный при исследовании респираторных биосубстратов, ряд исследователей рассматривают в качестве чувствительного диагностического маркера аспергиллеза легких, в то время как другие учитывают его только в качестве вспомогательного критерия [1]. Выделение культуры грибов и определение чувствительности к антимикотикам может быть ценным перед началом противогрибковой терапии, так как возможна резистентность *Aspergillus* spp. к азольным антимикотикам [16].

Частота микогенной сенсибилизации у больных МВ по положительным результатам кожных прик-тестов и/или выявлению специфических IgE к аллергенам плесневых грибов в сыворотке крови составила 57%. Сенсибилизация к *Aspergillus* spp. была выявлена у 51 больного (27%). Частота сенсибилизации к прочим микромицетам составила: *Candida* spp. – 73%, *Alternaria* spp. – 34%, *Rhizopus* spp. – 20%, *Penicillium* spp. – 10%, *Cladosporium* spp. – 6%. Данные о частоте микогенной сенсибилизации у больных МВ варьируют в широких пределах. По результатам исследований, в основе которых лежит определение уровня sIgE, частота сенсибилизации к *Aspergillus* у больных МВ составляет около 32,8%. По данным кожного тестирования этот показатель еще выше и колеблется от 42,8% до 65% [4].

У больных МВ с микогенной сенсибилизацией проанализировали уровень общего IgE, который является важным показателем для диагностики АБЛА. В нашей работе уровень общего IgE у больных МВ составил от 1 до 3861 (Me 15,0 (7–87) МЕ/мл). У 10 (5,3%) пациентов он превышал предложенный экспертами пороговый уровень 500 МЕ/мл. Следует учитывать, что этот показатель зависит от возраста. Признано, что во время обострения АБЛА уровень общего IgE может достигать чрезвычайно высоких значений, отражая продолжительную аллергенную стимуляцию гуморального иммунного ответа.

В ходе исследования были выделены больные МВ с микогенной сенсибилизацией, которые имели вы-

сокий уровень общего IgE, повышенное содержание эозинофилов в периферической крови и характерную клиническую картину заболевания. Несмотря на проведение стандартной антибактериальной терапии, эти пациенты отмечали ухудшение общего состояния, нарастание кашля, дыхательной недостаточности. При проведении повторных КТ легких была выявлена отрицательная динамика: появление новых инфильтратов, утолщение стенок периферических бронхов («симптом рельсов»), расширение бронхов из-за скопившейся слизи («симптом перчатки») (рис. 1). Хотя многие рентгенологические изменения могут быть обусловлены основным заболеванием, есть признаки, относительно специфичные для АБЛА. Это варикозная или кистозная бронхоэктазия, инфильтраты, которые полностью разрешаются при лечении стероидами [1, 3, 4]. Именно эти особенности течения заболевания могут свидетельствовать о наличии АБЛА у больных МВ при исключении альтернативных диагнозов. В ходе исследования диагноз АБЛА установили у 11 больных муковисцидозом. На момент обследования у больных АБЛА уровень общего IgE варьировал от 237 до 868 МЕ/мл, концентрация sIgE к *A. fumigatus* составила (Me 2,36 (0,94–3,74) МЕ/мл). В возрасте после 18 лет заболевание диагностировали у 2,1% от общего числа больных, у 10% от числа взрослых. Минимальный возраст установления диагноза – 8 лет, максимальный – 29 лет. Таким образом, частота развития АБЛА у больных муковисцидозом в нашем исследовании составила 5,7%.



Рис. 1. Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез – наиболее часто встречающаяся форма аспергиллеза у больных МВ. Для классической клинической картины АБЛА характерно наличие транзиторных или персистирующих инфильтратов в легких, болей в грудной клетке, бронхоэктазов, формирование легочного фиброза и дыхательной недостаточности. Заболевание обычно протекает хронически, с периодическими обострениями

бронхообструктивного синдрома и/или эозинофильной пневмонии. При обострении АБЛА у пациентов наблюдаются лихорадка, свистящие хрипы, кровохарканье и продуктивный кашель с мокротой, содержащей коричневатые-черные слизистые пробки [1 – 4]. Диагностика АБЛА при МВ сложна и нередко может быть поздней, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания. Оценка распространенности заболевания в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях зависит от того, проводят ли центры МВ систематический скрининг пациентов на наличие АБЛА и имеют ли для этого соответствующее клинико-лабораторное оборудование. Кроме того, частота АБЛА широко варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев (дети против взрослых) и географического региона исследования. Взрослые больные МВ имеют тенденцию к увеличению распространенности АБЛА по сравнению с детьми. Например, Chotirmall et al., используя диагностические критерии Stevens et al., сообщили, что распространенность АБЛА у взрослых больных МВ в Ирландии составила 12%. [17] Опираясь на такие же диагностические критерии, Jubin et al. выявили, что частота АБЛА среди детей с МВ во Франции составила 9,4% [18].

Более того, распространенность АБЛА сильно отличается в разных регионах. В США и Канаде, по данным эпидемиологического исследования, в которое вошли 14 210 больных МВ старше 4 лет, распространенность АБЛА была всего 2% [19]. С другой стороны, значительно более высокий показатель отмечен в эпидемиологическом регистре стран Европы [20]. В регистре были собраны данные о 12 447 больных МВ из 224 центров МВ 9 стран (2000 г.). Средняя распространенность АБЛА составила 7,8% с минимальным показателем 2% в Швеции и максимальным 14% в Бельгии. В 2015 г. V.N. Maturu et al. опубликовали результаты мета-анализа 64 исследований и установили, что частота развития АБЛА – 8,9% [21].

Учитывая нарушение мукоцилиарного клиренса, местные нарушения иммунного ответа, нарушение архитектоники легочной ткани, а также возможную трансплантацию органов у больных МВ, вдыхание большого количества спор грибов рода *Aspergillus* может привести к развитию других форм аспергиллеза. 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 [22]. В клинической практике врачи должны помнить о возможности формирования хронического аспергиллеза легких, а

при выраженном иммунодефиците – инвазивного аспергиллеза. Следует отметить, что данные варианты микоза, обусловленного грибами рода *Aspergillus*, встречаются намного реже, чем АБЛА [14].

По результатам комплексного обследования больных МВ нашего регистра хронический аспергиллез легких установили у 8 (4,2%) больных (рис. 2, 3). У больных ХАЛ основными клиническими проявлениями были обострения фонового заболевания (100%), кашель (100%), лихорадка (62%) и кровохарканье (50%). Ухудшение функции внешнего дыхания (ОФВ1% <70%) выявили у 5 (63%) больных. Этиологическими агентами ХАЛ были *A. fumigatus* (86%) и *A. niger* (14%).

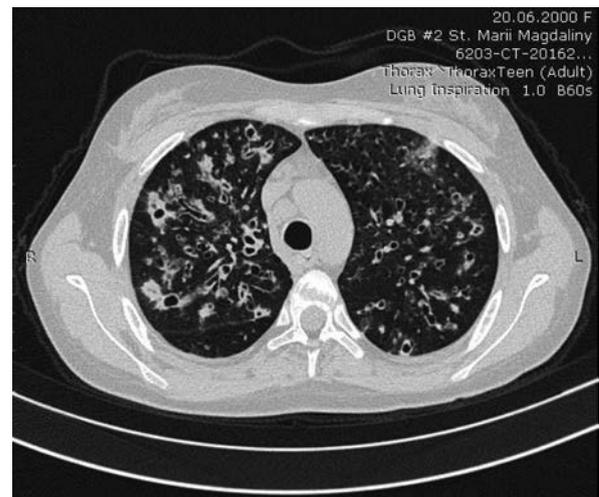


Рис. 2. Хронический аспергиллез легких (1)



Рис. 3. Хронический аспергиллез легких (2)

В ходе исследования IgG к *A. fumigatus* выявили у 109 (57,3%) больных, что может указывать на высокую степень колонизации *Aspergillus* spp. бронхиального дерева больных МВ. Тем не менее, выявление IgG к *Aspergillus* spp. не является специфичным для какой-либо формы аспергиллеза легких. Повышение титра обнаруживают как при АБЛА, так и при ХАЛ [1, 9, 10]. Кроме того, уровень данных антител колеблется с течением

времени. Следовательно, по мнению экспертов, для установления диагноза необходимы сочетание характерных КТ-признаков, наличие специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови, а также выявление мицелия *Aspergillus* spp. при микроскопии или посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [10].

Хронический аспергиллез легких — сборное понятие, которое включает одиночную аспергиллему, хронический кавернозный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез, нодулярный аспергиллез, а также подострый инвазивный аспергиллез.

Самый распространенный вариант ХАЛ — хронический кавернозный аспергиллез, другие варианты встречаются реже. Одиночная аспергиллома представляет собой одиночную полость, которая содержит «грибной шар», с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза. Хронический аспергиллез легких, в отличие от инвазивного аспергиллеза, возникает преимущественно у пациентов без выраженного иммунодефицита с предшествующим или текущим заболеванием легких. Основными фоновыми заболеваниями являются туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз. Диагностика ХАЛ, как и АБЛА, у больных МВ значительно затруднена из-за схожих клинических и рентгенологических проявлений аспергиллеза и фонового заболевания. Основные методы диагностики ХАЛ — КТ легких и определение специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови. У больных ХАЛ обычно выявляют одну или несколько полостей или очагов в легких, что также может быть и при МВ. Характерный КТ-признак имеет аспергиллома — одиночная полость с содержимым, смещающимся при перемене положения тела («симптом погремушки»), с характерной прослойкой воздуха («симптом серпа») [10].

В ходе исследования инвазивный аспергиллез установили у 1 больного МВ, который получал курс иммунодепрессивной терапии после трансплантации печени. Частота развития инвазивного аспергиллеза составила 0,5%.

Инвазивный аспергиллез — это тяжелая микотическая инфекция, которая возникает преимущественно у иммуносупрессированных больных. По данным современных международных исследований, наиболее высокий риск возникновения ИА отмечали у больных острым миелоидным лейкозом (10–41%) и реципиентов аллогенных трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (9%) [22]. ИА — наименее характерная форма аспергиллеза для больных муковисцидозом. Основным фактором риска развития ИА у больных муковисцидозом, как правило, является выраженная и длительная иммуносупрессия после трансплантации органов (легких, печени) [23].

Клинические признаки ИА неспецифичны, что затрудняет раннюю диагностику данного микоза. Наиболее частыми клиническими признаками ИА являются рефрактерные к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела выше 38°C, непродуктивный кашель, одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье. Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, КТ-признаков инвазивного аспергиллеза легких в сочетании с выявлением галактоманна в БАЛ или сыворотке крови, или *Aspergillus* spp. при микроскопии или посеве респираторных субстратов, и/или гистологическом исследовании материала из очагов поражения [22].

Все больные различными формами аспергиллеза легких получали антимикотическую терапию. В случае АБЛА вориконазол использовали у 66% больных, итраконазол — у 33%. Средняя продолжительность противогрибковой терапии составила 132 дня. При развитии ХАЛ вориконазол использовали у 87% больных, позаконазол — у 25%. Средняя продолжительность противогрибковой терапии составила 86 дней. Больной ИА получал вориконазол в течение 12 месяцев.

В ходе нашего исследования антимикотическая терапия у больных МВ была эффективна, отмечена положительная клиническая и рентгенологическая динамика. При трехкратных контрольных культуральных исследованиях респираторных биосубстратов роста плесневых микромицетов не получено. У больных АБЛА после применения азолов выявлено достоверное снижение уровня общего IgE более чем на 30%.

Именно поражения бронхолегочной системы являются основной причиной инвалидизации и летальности больных МВ. Оценить роль грибов рода *Aspergillus*, наряду с бактериальными агентами, в развитии легочной патологии у данной категории больных достаточно трудно. Диагноз устанавливают на основании сочетания характерных клинических, радиологических, иммунологических и микробиологических признаков. АБЛА — наиболее характерная форма аспергиллеза для больных МВ. Впервые оценена частота развития аспергиллеза легких у больных МВ в Российской Федерации. Полученные результаты показывают важность своевременной диагностики аспергиллеза у данной категории больных, поскольку присоединение к бактериальной инфекции микроскопических грибов значительно ухудшает прогноз фонового заболевания. Выявление групп риска развития микотического поражения легких среди больных МВ поможет предупредить прогрессирование заболевания и начать рациональную противовоспалительную и антимикотическую терапию.

Выводы

1. Частота микогенной сенсibilизации у больных муковисцидозом составила 57%, к *Aspergillus* spp. — 27%.

2. У больных муковисцидозом частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза — 5,7%, хронического аспергиллеза легких — 4,2%, инвазивного аспергиллеза — 0,5%.

3. Всем больным муковисцидозом показано проведение микологического обследования для своевременного выявления и лечения различных вариантов аспергиллеза легких.

Литература

1. Agarwal RA, Chakrabarti A, Shah D., 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 Aug; 43(8):850-73.

2. 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 May; 51(4):361-70.

3. Knutsen A, Slavin R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma and Cystic Fibrosis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011: 843763. Published online 2011 Apr 5. doi: 10.1155/2011/843763.

4. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2015 Dec; 45(12):1765–78.

5. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015 Mar; 70(3):270-7.

6. Carsin A, Romain T, Ranque S, et al. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2017 Nov; 72(11):1632–42.

7. Cowley AC, Thornton DJ, Denning DW, Horsley A. Aspergillosis and the role of mucins in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Apr; 52(4):548-555.

8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis*. 2008 Jun; 46(12):1813-21.

9. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(3): 225–264.

10. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 Jan; 47(1): 45–68.

11. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Pediatr*. 2017 Feb; 181S: S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064

12. Hubert D., N. Simmonds N. Living longer with Cystic Fibrosis. *European Cystic Fibrosis Society*. 2015: 143 p.

13. Красовский, С.А. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии / С.А. Красовский, В.А. Самойленко, Е.А. Амалина // Пульмонология и аллергология. — 2013. — Т.1. — С. 42–46.

14. Cohen-Cymbberknoh M., Shoseyov D., Kerem E. Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life. *Concise Clinical Review. Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011 Jun; 183(11): 1463–71

15. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. — М.: Медпрактика-М, 2015. — 64 с.

16. Denning DW, Park S, Lass-Flörl C. et al. High-frequency triazole resistance found in nonculturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1123–9.

17. Chotirmall SH, Branagan P, Gunaratnam C, et al. *Aspergillus*/allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Irish cystic fibrosis population: A diagnostically challenging entity. *Respir Care* 2008; 53:1035-41.

18. Jubin V, Ranque S, Stremmler Le Bel N, et al. Risk factors for *Aspergillus* colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 764-71.

19. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999; 116: 639-46.

20. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 2000 Sep; 16(3): 464-71.

21. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med*. 2017 Apr-Jun; 12(2): 74–82.

22. Шадривова, О.В. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллеза / О.В. Шадривова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 42–46

23. Климко, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение : руководство для врачей / Н.Н. Климко. — 3-е изд, перераб. и доп. — М.: Фармтек, 2017. — 272 с.

References

1. Agarwal RA, Chakrabarti A, Shah D., 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 Aug; 43(8):850-73.

2. 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 May; 51(4):361-70.

3. Knutsen A, Slavin R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma and Cystic Fibrosis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011: 843763. Published online 2011 Apr 5. doi: 10.1155/2011/843763.

4. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2015 Dec; 45(12):1765–78.

5. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015 Mar; 70(3):270-7.

6. Carsin A, Romain T, Ranque S, et al. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2017 Nov; 72(11):1632–42.

7. Cowley AC, Thornton DJ, Denning DW, Horsley A. Aspergillosis and the role of mucins in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Apr; 52(4):548-555.

8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for

Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin. Infect. Dis. 2008 Jun; 46(12): 1813-21.

9. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 2003; 37(3): 225 – 264.

10. Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J. 2016 Jan; 47(1): 45 – 68.

11. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J. Pediatr. 2017 Feb; 181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064

12. Hubert D., N. Simmonds N. Living longer with Cystic Fibrosis. European Cystic Fibrosis Society. 2015: 143 p.

13. Krasovskiy S.A. Samoilenko V.A., Amelina E.L. Pul'monologiya i allergologiya. 2013; 1: 42 – 6 (in Russian).

14. Cohen-Cymberek M., Shoseyov D., Kerem E. Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life. Concise Clinical Review. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011 Jun; 183(11): 1463 – 71.

15. The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation in 2014. Moscow, 2015 (in Russian).

16. Denning D.W., Park S., Lass-Flörl C. et al. High-frequency triazole resistance found in nonculturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. Clin Infect Dis 2011; 52: 1123 – 9.

17. Chotirmall SH, Branagan P, Gunaratnam C, et al. Aspergillus/allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Irish cystic fibrosis population: A diagnostically challenging entity. Respir Care 2008; 53: 1035-41.

18. Jubin V, Ranque S, Stremmer Le Bel N, et al. Risk factors for *Aspergillus* colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 764-71.

19. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Chest 1999; 116: 639-46.

20. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J 2000 Sep; 16(3): 464-71.

21. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Med. 2017 Apr-Jun; 12(2): 74 – 82.

22. Shadrivova O.V. Zhurnal Infektologii. 2017; 9(1): 42 – 6 (in Russian).

23. Klimko N.N. Mycosis: diagnosis and treatment. Moscow, 2017 (in Russian).

Авторский коллектив:

Козлова Яна Игоревна – доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-40; e-mail: kozlova510@mail.ru

Борзова Юлия Владимировна – заведующая микологической клиникой Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812) 303-51-40; e-mail: borzova-y@mail.ru

Шадривова Ольга Витальевна – ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-40; e-mail: olshadr@mail.ru

Суслова Ирина Евгеньевна – врач-педиатр микологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-40; e-mail: doctor_iriska@mail.ru

Аак Олег Владимирович – ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.х.н.; тел.: 8(812)303-51-40, e-mail: oleg.aak@szgmu.ru

Игнатъева Светлана Михайловна – ведущий научный сотрудник НИЛ молекулярно-генетической микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)303-51-44, e-mail: ign0452@mail.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна – заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов, доцент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

Понная Вячеслав Александрович – студент Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-40, e-mail: ponnaya@yandex.ru

Степаненко Татьяна Александровна – заведующая пульмонологическим отделением Городской многопрофильной больницы № 2; к.м.н.; тел.: 8(812)338-48-88, e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

Орлов Александр Владимирович – доцент кафедры педиатрии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, заведующий инфекционно-боксованным отделением № 3 Детской городской больницы № 4 Святой Ольги, к.м.н.; тел.: 8(812)295-69-92, e-mail: orlovcf@rambler.ru

Красовский Станислав Александрович – старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Научно-исследовательского института пульмонологии, к.м.н.; тел.: +7-926-273-76-34, e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Климко Николай Николаевич – заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-40, e-mail: klimko_n@mail.ru