

Бронхолегочные микозы. Иллюстрированный обзор

П. В. Гаврилов¹, М. В. Шульгина²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Bronchopulmonary mycoses. Pictorial review

P. Gavrilov¹, M. Shulgina²

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²M. Lomonosov Moscow State University

© Коллектив авторов, 2023 г

Резюме

В последние десятилетия происходят изменения статуса микозов: из редко встречающихся заболеваний они приобретают все большее распространение, как в связи с увеличением числа пациентов с врожденными или приобретенными иммунодефицитными состояниями, или вследствие заболеваний легких, приводящих к изменениям их архитектоники, так и в результате совершенствования подходов к их диагностике. **Цель:** продемонстрировать современные представления о клинических формах и алгоритмах диагностики микозов. **Материалы и методы.** В обзоре литературы приведены современные данные о бронхолегочных микозах, в том числе ассоциированных с тяжелыми вирусными заболеваниями и туберкулезом, на основе 62 отечественных и зарубежных публикаций. **Результаты.** Приведены современная клиническая классификация и критерии диагностики бронхолегочных микозов и алгоритмы их диагностики, предложенные группами международных экспертов, типичные рентгеновские изображения и описания случаев различных клинических форм бронхолегочных микозов, в том числе наиболее распространенного в России бронхолегочного микоза — аспергиллеза. **Заключение.** Совершенствованию диагностики способствуют разработанные и усовершенствованные в последние годы подходы международных профессиональных сообществ

специалистов, сталкивающихся в своей практике с микозами (онкологов, трансплантологов, микологов), к клинической классификации форм микозов, а также к критериям постановки диагноза и оценке степени его доказанности.

Ключевые слова: микозы, аспергиллез, туберкулез, COVID-19

Summary

Prevalence of bronchopulmonary mycosis (BPM) has dramatically increased during last decades due to increase of the number of patients' with congenital and acquired immunodeficiencies or damages of bronchs and lungs' architectonics resulted from non-mycotic bronchopulmonary diseases, as well as significant improvements in diagnostics. **Aim.** To present latest data on BPM prevalence and clinical characteristics, and their diagnosis algorithms. **Materials and methods.** Data from 62 researches, reviews and clinical recommendations in Russian and International resources on BPM, are presented and analyzed. Results. Prevalence of BPM clinical forms (allergic, chronic, and invasive mycoses) associated with different diseases are discussed. Modern diagnostic algorithms of different BPM clinical forms are presented according to the latest clinical recommendations of international

professional societies. Typical X-ray images and cases' description of BPM clinical forms are used as illustrations. **Conclusion.** BPM diagnostic algorithms and evidence value-based diagnosis formulation presented in international recommendations are significant input in

standardization of approaches to BPM diagnosis and eventually to its efficiency.

Key words: mycoses, aspergillosis, tuberculosis, influenza, COVID-19

Введение

В последние годы число исследований, посвященных микозам, увеличивается, что связано как с распространением этих заболеваний, так и с улучшением их диагностики [1–5]. Однако до настоящего времени данные о распространенности микозов ограничиваются отдельными странами [2, 5–9], распространенность микозов все еще остается «тихой эпидемией» [3, 10]. Чаще всего они возникают как вторичные заболевания на фоне хронических заболеваний, врожденных или приобретенных иммунодефицитов.

Поскольку микромицеты — микроскопические грибы, широко распространены в природе, и их споры находятся во взвешенном состоянии во вдыхаемом воздухе, наиболее частой их первичной мишенью являются органы дыхания [10–12]. Бронхолегочные микозы часто характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью [3, 5].

Наиболее распространенными микромицетами в мире, вызывающими бронхолегочные микозы, являются мицелиальные (плесневые) (*Aspergillus* spp. и представители зигомицетов *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) и дрожжевые грибы (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp.) [11, 12]. Наиболее распространенными в России видами микромицетов, ассоциированных, в том числе, с бронхолегочными заболеваниями, являются *A. fumigatus* (более 90% всех случаев аспергиллеза легких) [2, 13–16].

Клинические формы микозов легких

В соответствии с международными рекомендациями в настоящее время различают три основные клинические формы микозов, в том числе и бронхолегочные: аллергический, хронический и инвазивный микоз. Клинические формы заболевания в значительной степени определяются иммунным статусом пациента [16–18].

Аллергический микоз. Гипертрофированная аллергическая реакция в ответ на контакт антигенов гриба с эпителием бронхов развивается у гиперчувствительных больных. При попадании фрагментов гриба (конидий, гиф, спор) в бронхи и их адсорбции на поверхности эпителия они подвергаются действию факторов врожденного иммунитета. Клетки эпителия

бронхов и альвеол функционируют как часть системы врожденного иммунитета, осуществляют фагоцитоз поступивших в бронхолегочную систему конидий и ингибируют их рост. У пациентов со здоровой иммунной системой вегетативные споры (конидии) будут уничтожены. У пациентов с гиперчувствительностью конидии способны вызвать аллергическую реакцию — гипертрофированную аллергическую реакцию Т-2 воспаление с последующей активацией Е-клеток и выделением провоспалительных цитокинов [18, 19].

Аллергическая реакция может выражаться как гиперчувствительный пневмонит, аллергический бронхолегочный микоз (чаще всего аспергиллез — АБЛА) или бронхоцентрический гранулематоз. Аллергическая реакция на микромицеты может приводить к осложнениям хронических заболеваний [20–24].

Международное общество микологии у человека и животных (International Society of Human and Animal Mycology — ISHAM) в 2013 г. сформулировало критерии диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза — наиболее часто встречающегося поражения бронхов и легких аллергической природы, ассоциированного с микромицетами, включающие клинические, рентгенологические и иммунологические признаки, в том числе повышенный уровень общего иммуноглобулина Е (IgE больше 1000 МЕ/мл) и положительный результат определения специфичного к *A. fumigatus* IgE (>0,35 МЕ/мл) и IgG. [25]. Кожный тест на гиперчувствительность к грибам *Aspergillus* также широко используется для диагностики АБЛА: отрицательный результат этого теста позволяет исключить АБЛА, положительный результат теста недостаточен для постановки диагноза, необходимо проведение дополнительных иммунохимических и радиографических исследований для определения соответствия случая минимальным критериям [25, 26].

Этиологические исследования при диагностике АБЛА не имеют решающего значения: аллергическая воспалительная реакция в ответ на антигены микромицетов может развиваться и в случаях, когда микромицет не обнаруживается в образцах из бронхов и легких. Обнаружение аспергиллов в диагностических образцах при отсутствии признаков сенсибилизации не может рассматриваться как диагностический критерий АБЛА. Вместе с тем микологическое исследование образцов важно для выявления и видовой

идентификации микромицетов, ассоциированных с АБЛА, для выбора специфических IgE [26].

Хронический микоз легких (ХМЛ) возникает у больных с сохранным или незначительно сниженным иммунитетом, перенесших заболевания (или болевших), приводящие к образованию полостей в легких или бронхах, или имеющих измененный слизистый эпителий бронхов и альвеол (туберкулез, муковисцидоз, бронхоэктазы) [27–30]. Полости, образовавшиеся в результате первичного заболевания легких, колонизируются микромицетами, образуя мицетомы округлой формы.

При выявлении ХМЛ применяются следующие лучевые методы диагностики: компьютерная томография высокого разрешения (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Рентгенография органов грудной клетки сохраняет свое значение, хотя и значительно уступает КТ [31].

Различают следующие клинико-рентгенологические формы ХМЛ: одиночная мицетома, нодулярный микоз легких, хронический кавернозный микоз и фибрирующий микоз [21, 22, 28–30].

Для постановки диагноза **хронического микоза легких** требуется наличие трех признаков, повторяющихся не менее 3 мес [31]:

- 1) одна или несколько полостей в легких с мицетомой или без нее либо с патологическими образованиями в легких или без них при лучевых исследованиях органов грудной клетки;
- 2) положительные результаты этиологических исследований, подтверждающих наличие грибковой инфекции (посев или микроскопия биопсийных образцов, IgG или реакция преципитации, специфичные в отношении микромицетов, например *Aspergillus* spp.);
- 3) отсутствие иных, нежели микромицеты, микроорганизмов, которые могут являться этиологическим фактором заболевания (особенно отсутствие микобактериальной инфекции).

При обнаружении мицетомы подтверждением этиологии заболевания может быть только положительный тест на антитела к *Aspergillus* spp. [31]. Антитела к *Aspergillus* spp. выявляются у 90% пациентов с ХАЛ [31–33]. Выделение культуры *A. fumigatus* из образцов из дыхательного тракта (мокроты, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), аспиратов, полученных при бронхоскопии), не может считаться этиологическим подтверждением микозов, поскольку выявление этого микромицета может быть результатом колонизации бронхолегочных путей при внесении микромицета с воздухом, или контаминации посева в лаборатории [31].

При обнаружении мицетомы подтверждением этиологии заболевания может быть только положи-

тельный результат теста на IgG или реакция преципитации, специфичные в отношении микромицетов. Наиболее распространены микозы, вызванные *A. fumigatus*. Выявление других микромицетов, в том числе других видов *Aspergillus*, может быть затруднено из-за отсутствия коммерческих тест-систем для обнаружения антител к ним. Выявление галактоманна — антигена *Aspergillus* spp. в сыворотке крови и БАЛ больного, так же как положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР), является дополнительным подтверждением аспергиллеза [31, 33].

Инвазивный микоз легких

Острый инвазивный микоз возникает у больных с тяжелыми иммунодефицитными состояниями. Подострый инвазивный микоз возникает у больных с менее тяжелым иммунодефицитом, например, у больных ВИЧ, сохраняющих уровень CD4 более 100, и с хроническими гранулематозными заболеваниями [30, 32, 34–36]. На основании доказательности примененных диагностических исследований случаи инвазивных микозов делятся на три группы: доказанный, вероятный и возможный инвазивный микоз.

В международных рекомендациях 2020 г. **доказанным инвазивным микозом** считается заболевание, если при выполнении следующих диагностических исследований выявлены микромицеты [34].

Микроскопические исследования образцов из стерильных локусов, включающие гистологические, цитологические исследования или исследования с применением прямой микроскопии. Применяются образцы, полученные тонкоигольной аспирацией или иной биопсией. В случае дрожжевых грибов, дополнительно к перечисленным выше требованиям к образцам, включено требование взятия образца из стерильного у здоровых людей локуса, исключая слизистый эпителий. При гистологических и цитологических исследованиях должны использоваться методы окраски, позволяющие изучить структуру клетки гриба.

Культуральные исследования. Должны быть взяты образцы из в норме стерильных локусов или локусов, в которых клиническими или лучевыми методами выявлены патологические изменения, связанные с развитием инфекционного процесса и взятые с соблюдением правил асептики. БАЛ не должен исследоваться как потенциально контаминированный колонизирующими дыхательные пути микромицетами или контаминированный в результате лабораторных процедур. Результатом, доказывающим наличие мицелиальных грибов в образцах, является выделение культуры гриба — бесцветного или пигментированного мицелия в случае мицелиальных грибов или культуры дрожжей в случае дрожжевых грибов.

Серологические тесты (выявление антител к грибам или тесты реакции преципитации) не применяются для диагностики инвазивных микозов аспергиллеза (в связи с тем, что эти заболевания развиваются у пациентов с выраженным иммунодефицитом).

Определение ДНК микромицетов в тканях. Методы полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования применяют при выявлении в гистологических блоках или препарата тканей мицелиальных или дрожжевых грибов [34].

Критериями **вероятного инвазивного микоза** признаны следующие [34].

1. Наличие хотя бы одного фактора риска и предрасположенность к инвазивному микозу: нейтропения в недавнем прошлом, онкологические заболевания крови, трансплантация органов или костного мозга, длительный прием кортикостероидов или других иммуносупрессантов, врожденный тяжелый иммунодефицит (например, хронический гранулематоз).

2. Наличие хотя бы одной из клинических характеристик: выявление хотя бы одного из четырех перечисленных ниже признаков на КТ органов грудной клетки: плотные, четко очерченные поражения с гало-признаками (обратными гало-признаками в случае микозов легких, вызванных иными возбудителями, чем *Aspergillus* spp.); признаки воздушного полумесяца, полости, клиновидные, сегментарные или долевые уплотнения.

3. Наличие хотя бы одного микологического подтверждения:

- выделение культуры любого мицелиального микромицета, относящегося к *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., или мукоромицетов из мокроты, БАЛ, аспирата;
- обнаружение элементов гриба при микроскопии мазков из мокроты, БАЛ, аспирата;
- положительный тест на галактоманнан в плазме или сыворотке крови, БАЛ, спинномозговой жидкости (только для аспергиллеза);
- ПЦР-тест на *Aspergillus* spp. в плазме, сыворотке или цельной крови, БАЛ, аспират (два последовательных положительных теста), или хотя бы один положительный тест в плазме, сыворотке или цельной крови и один — в БАЛ или аспирате.

Критерии вероятного инвазивного микоза применимы только для пациентов с иммунодефицитными состояниями. Случай может быть признан вероятным инвазивным микозом при наличии трех вышеприведенных критериев.

Случаи **возможного инвазивного микоза** — случаи, отвечающие критериям вероятного инвазивного микоза, но при отсутствии микробиологических/микологических доказательств [34, 37].

Бронхолегочный аспергиллез

Клиническими формами аспергиллеза являются аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), хронический аспергиллез легких (ХАЛ) и инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) [28, 31, 33, 38].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Клиническое проявление АБЛА на поступившие в бронхи конидии *Aspergillus* spp. вызывает осложнения хронических заболеваний легких, например, астмы, приводя к формированию бронхиальной астмы с микогенной сенсibilизацией. Аллергический бронхопульмональный аспергиллез следует заподозрить и назначить иммунологическое и микологическое исследования с целью выявления признаков микотической сенсibilизации и микромицет в образцах из бронхов и легких у пациентов с длительным анамнезом бронхиальной астмы, приемом системных кортикостероидов и визуализацией при КТ бронхоэктазов легких, полностью или частично заполненных секретом (рис. 1) [18–22, 39].

Хронический бронхолегочный аспергиллез. Клиническая форма ХАЛ развивается у больных с сохранным иммунитетом в результате длительной колонизации *Aspergillus* spp. нижних отделов дыхательных путей (при образовании полостей в легких в результате перенесенного или текущего заболевания), а также при применении курсов химиотерапии при лечении основного заболевания, возможно в результате снижения числа бактериальных клеток микробиоты, сдерживающих рост мицелия микромицетов, или длительном использовании системных или ингаляционных кортикостероидов [19–21]. Чаще всего встречается хронический кавернозный аспергиллез легких, который при отсутствии правильного лечения может перерасти в фиброзную форму аспергиллеза [29, 33].

Кавернозная форма ХАЛ может проявляться как округлое образование в полости легкого — аспергиллома, образованная мицелием гриба. Одним из патогномоничных симптомов для данного заболевания является «симптом погремушки», или Monod sign, описанный Pesle и Monod в 1954 г. Для него характерно перемещение содержимого в полости при смене положения пациента, при выполнении исследования в положении лежа на спине, а также в положении лежа на животе. Морфологическая основа — масса, состоящая из гифа грибов, слизи и клеточного детрита, не прикрепленная плотно к стенке полости и перемещающаяся в ней под действием силы тяжести. Данный симптом встречается при аспергилломе легкого, которая возникла на месте ранее существовавшей полости, и его следует отличать от симптома «воздушного полумесяца» (воздушной прослойки серповидной формы, окружающей мягкотканый компонент

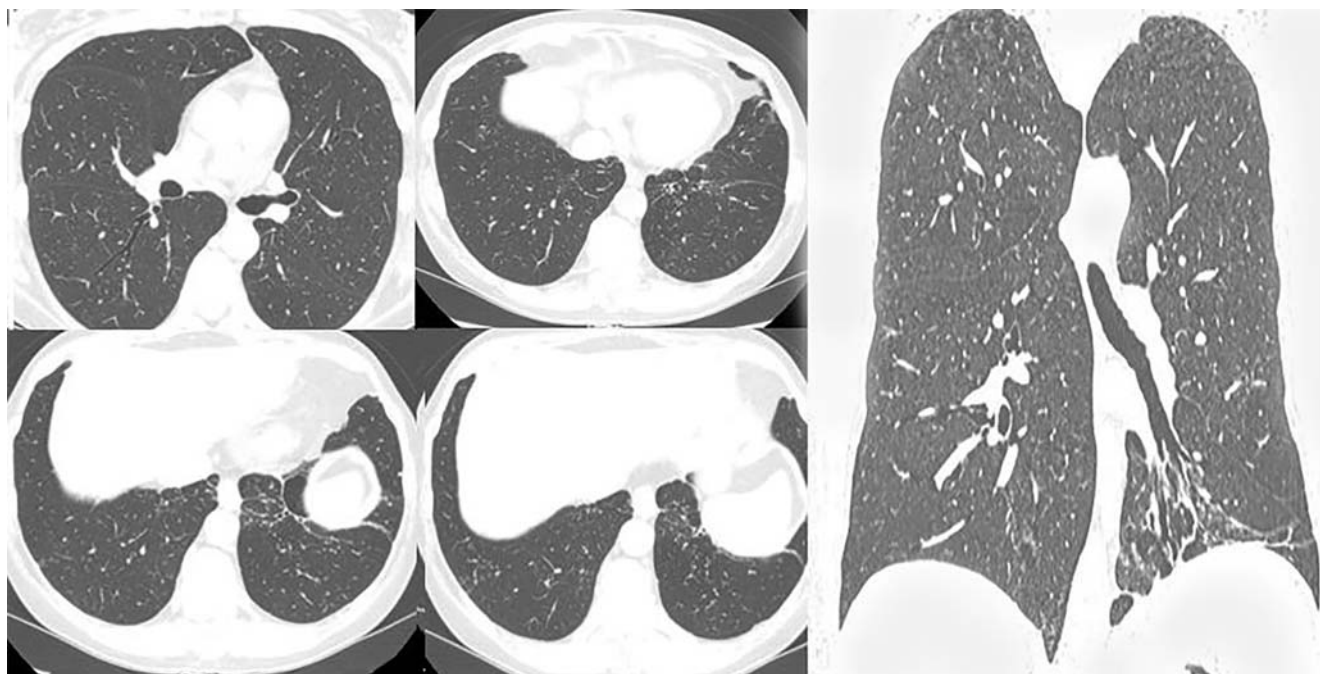


Рис. 1. В нижних долях обоих легких определяются бронхоэктазы, часть из которых заполнена секретом, в окружении мелких очагов с расположением по типу «дерева в почках». Диагноз аллергического бронхопульмонального аспергиллеза установлен на основании совокупности данных: бронхиальная астма; наличие бронхоэктазов в легких; высокий уровень общего иммуноглобулина E (более 1000 нг/мл); эозинофилия периферической крови (больше 500 в мм³); определение преципитирующих антител к *A. fumigatus* и специфических IgE к *A. fumigatus* (архив СПб НИИФ)

в полости), который в первую очередь характерен для другой формы микотического поражения — инвазивного легочного аспергиллеза. При симптоме «воздушного полумесяца» не происходит перемещение содержимого в полости при смене положения пациента (рис. 2). В некоторых случаях аспергиллома колонизирует полость легкого, и ее конидии не прорастают в его ткань. Такие округлые образования, выявляемые лучевыми методами диагностики, должны быть дифференцированы от злокачественных или доброкачественных новообразований (рис. 3) [19–21, 31, 35].

Положительный тест на антитела к *Aspergillus* spp. выявляется у 90% пациентов с ХАЛ [31–33]. Выделение культуры *A. fumigatus* из образцов из дыхательного тракта (мокроты, БАЛ, аспиратов, полученных при бронхоскопии) не может считаться этиологическим подтверждением микозов, поскольку выявление этого микромицета может быть результатом колонизации бронхолегочных путей при внесении микромицета с воздухом, или контаминации посева в лаборатории [31].

Среди случаев ХАЛ встречаются, отвечающие иммунологическим критериям АБЛА (около 5%) и всем обязательным критериям диагностики АБЛА [38].

Инвазивный аспергиллез легких. У больных с иммунодефицитом инфицирование легких спорами (включая вегетативные споры) аспергиллов приводит

к развитию острого или подострого ИАЛ — быстротекущего инфекционного процесса (менее 3 мес) с высокой летальностью [19, 31, 37, 39]. Факторами риска развития ИАЛ являются ХАЛ, нейтропения, заболевания печени, сахарный диабет, хронические гранулематозные заболевания, ХОБЛ, ВИЧ, иммуносупрессивная терапия (например, при трансплантации органов) [34, 40, 41]. При этом *A. fumigatus* — наиболее распространенный возбудитель ИАЛ, *A. nidulans* ассоциируется с хроническими гранулематозными заболеваниями [42].

Диагноз доказанного, вероятного или возможного ИАЛ ставят в соответствии с международными рекомендациями для инвазивных микозов [31, 34].

Бронхолегочные микозы, ассоциированные с тяжелыми респираторными вирусными заболеваниями. В последние десятилетия повысилось внимание к случаям микозов легких у пациентов в отделениях интенсивной терапии с острым респираторным дистресс-синдромом — остро возникающим диффузным воспалительным поражением паренхимы легких, возникающим как реакция на вирусную инфекцию, в том числе гриппа и коронавируса [43–48].

При COVID-19 развитие аспергиллеза легких ассоциировалось с лимфопенией и повреждением эпителия дыхательных путей [44–48]. Анализ данных по выявлению случаев микозов легких и отделениях интенсивной терапии госпиталей для больных COVID-19 в

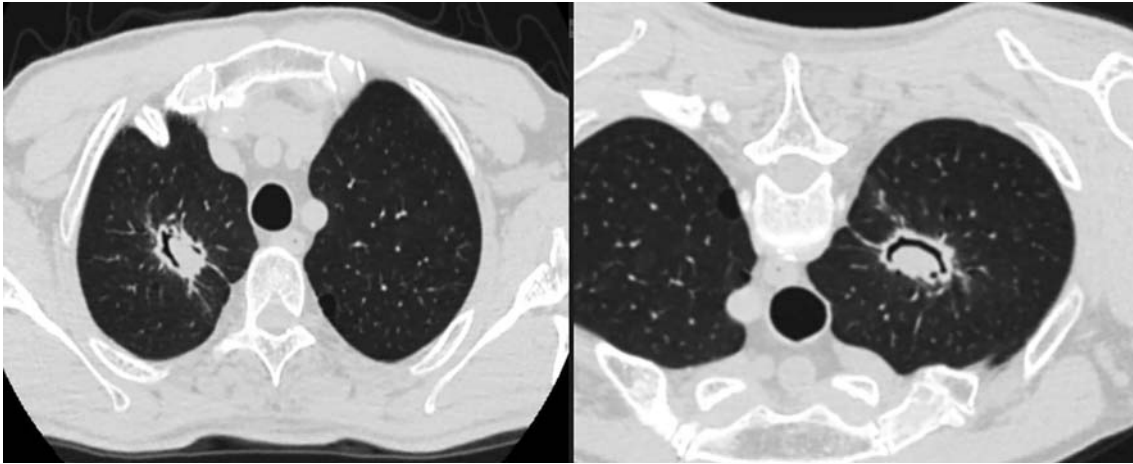


Рис. 2. КТ органов грудной полости пациента с кавернозной формой аспергиллеза, которая развилась на месте санированной туберкулезной каверны. При смене положения пациента отмечается перемещение патологической массы в полости. Диагноз аспергиллеза подтвержден гистологическим исследованием (архив СПб НИИФ)

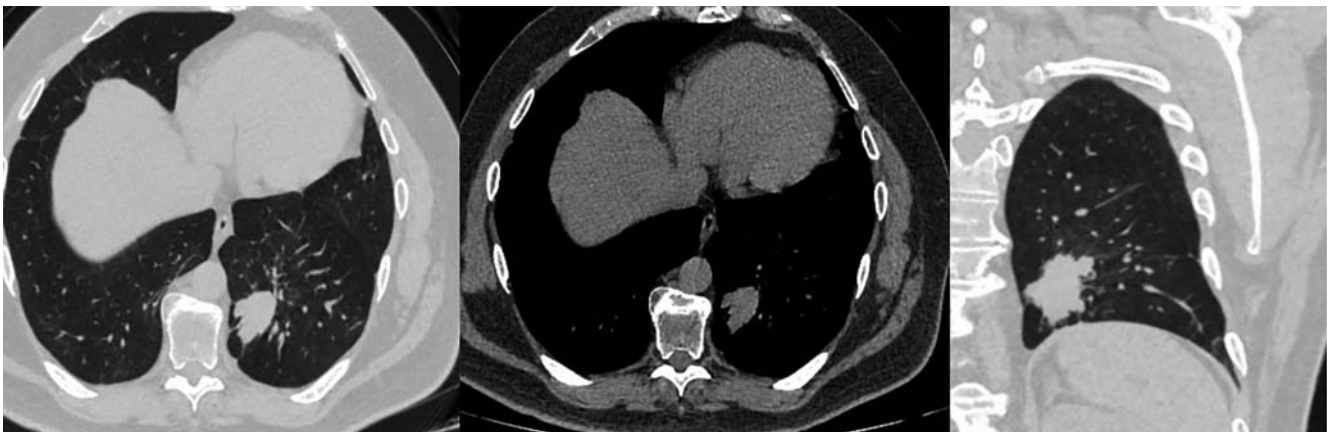


Рис. 3. КТ органов грудной полости пациента с хроническим аспергиллезом, проявляющимся патологическим образованием в легких и симптомами рецидивирующего легочного кровотечения. По данным гистологического исследования по результатам чрезбронхиальной биопсии — лимфолейкоцитарная инфильтрация на поверхности мицелия аспергилл (архив СПб НИИФ)

Великобритании показал, что частота возникновения грибковых поражений легких может достигать 26,7% (аспергиллезы — 14,1%; микозы, вызванные дрожжевыми грибами, — 12,6%) [43, 49]. Летальность у больных COVID-19 с микозами была выше, чем у больных без аспергиллеза легких, — 53 и 31% соответственно. Повышенный риск неблагоприятных исходов отмечен и в других публикациях, описывающих течение аспергиллеза легких как осложнение COVID-19 [50–54]. При этом частота распространения ассоциированного с гриппом аспергиллеза легких и связанная с ним летальность были выше, чем для связанного с COVID-19 [54].

Высокая частота возникновения инвазивных микозов легких у пациентов в отделениях интенсивной терапии на фоне тяжелых вирусных пневмоний: частота возникновения связанных с гриппом случаев аспергиллеза легких [influenza associated pulmonary aspergillosis (IAPA)] до 19%, и связанных с COVID-19

случаев аспергиллеза легких [COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)] — до 30%, и высокий риск неблагоприятных исходов стимулировал разработку рекомендаций по ведению таких больных [46, 47, 53, 54].

Для CAPA разработаны клиническая классификация случаев и рекомендации по ведению больных [47]. CAPA — случай ИАЛ, возникший вскоре после заболевания COVID-19. Пациенты с клиническими симптомами COVID-19, с подтверждением заболевания коронавирусом методами ПЦР, с тяжелой дыхательной недостаточностью, требующей интенсивной терапии, относятся к группе риска CAPA. Риск аспергиллезной суперинфекции может увеличиться при применении антиинтерлейкин-6-направленной терапии или применении гормональной терапии (кортизолом). В настоящее время временно предложена следующая классификация: доказанный, вероятный и возможный случаи. Предложенные определения

категорий во многом схожи с классификацией инвазивного микоза легких [34].

Доказанный случай CAPA — случай трахеобронхиального или легочного аспергиллеза. Аспергиллез подтвержден:

- методами гистологии и/или прямой микроскопии при обнаружении элементов микромицета, морфологически сходного с *Aspergillus* spp., с признаками инвазивного роста в тканях, со связанным с ростом микромицета повреждением тканей;
- обнаружением возбудителя в образцах аспирата или биопсийных образцах, взятых с соблюдением правил асептики из локусов дыхательных путей, полученных выделением *Aspergillus* spp. при посеве на искусственные среды, или методами микроскопии или гистологии, или ПЦР в образцах.

Вероятный CAPA. Критерии диагностики различаются для трахеобронхитов и поражений легких. Диагностика трахеобронхитов основана на выявлении при бронхоскопии поражений трахеи и бронхов и результатах микологических исследований образцов из бронхов. Диагноз вероятного CAPA легких ставят при обнаружении рентгенологическими методами (предпочтительно КТ) инфильтратов в легких, узлов, полостей и подтверждении диагноза микологическими методами. При этом асептика при получении образцов не оговаривается [47].

Определение **возможного случая CAPA** аналогично определению для возможного случая ИМЛ [34, 46].

В недоказанных случаях CAPA диагноз основывается на выделении культуры *Aspergillus* spp. из образцов из дыхательного тракта или определении биомаркеров, в первую очередь антигена галактоманнана. Эти исследования не могут отличить инфекционный процесс от колонизации, загрязнения проб спорами

микромицета, находящимися в воздухе, однако проведение диагностических исследований для получения доказанного диагноза в значительной степени осложняется опасностью их проведения в госпиталях для больных с COVID-19 [34, 47].

Учитывая высокий риск летальных исходов и частоту развития CAPA и инвазивных микозов легких, вызванных дрожжевыми грибами у больных с тяжелыми респираторными вирусными заболеваниями в нескольких публикациях в отделениях интенсивной терапии предлагается проводить микологические исследования, в первую очередь иммунохимическое определение галактоманнана, анализ образцов крови и образцов из глубоких отделов бронхов для выявления мицелиальных и дрожжевых грибов [49, 55].

Бронхолегочные микозы и туберкулез

Остаточные полости, сохраняющиеся после лечения туберкулеза, обеспечивают условия для колонизации легких микромицетами, чаще всего *Aspergillus* spp. [56–59]. В старых и вновь образующихся при участии микромицетов кавернозных областях образуются аспергилломы [56]. У 25% пациентов, перенесших туберкулез и сохраняющих кавернозные повреждения легких, но не выделяющих *Mycobacterium tuberculosis* с мокротой по крайней мере в течение года, в сыворотке крови обнаруживались антитела (иммуноглобулины IgM и IgG) к аспергиллам, у 14% была выявлена аспергиллома. Еще через 3 года у 34% этих же пациентов выявлялись антитела к аспергиллам и у 22% — аспергиллома [53]. Другие исследователи сообщают, что ХАЛ выявляется у 6,3–13,7% пациентов, проходящих лечение от туберкулеза, или проходивших его в прошлом [54–57].

Однако одновременное выделение изолятов *M. tuberculosis* и *Aspergillus* spp. встречается редко, так же,

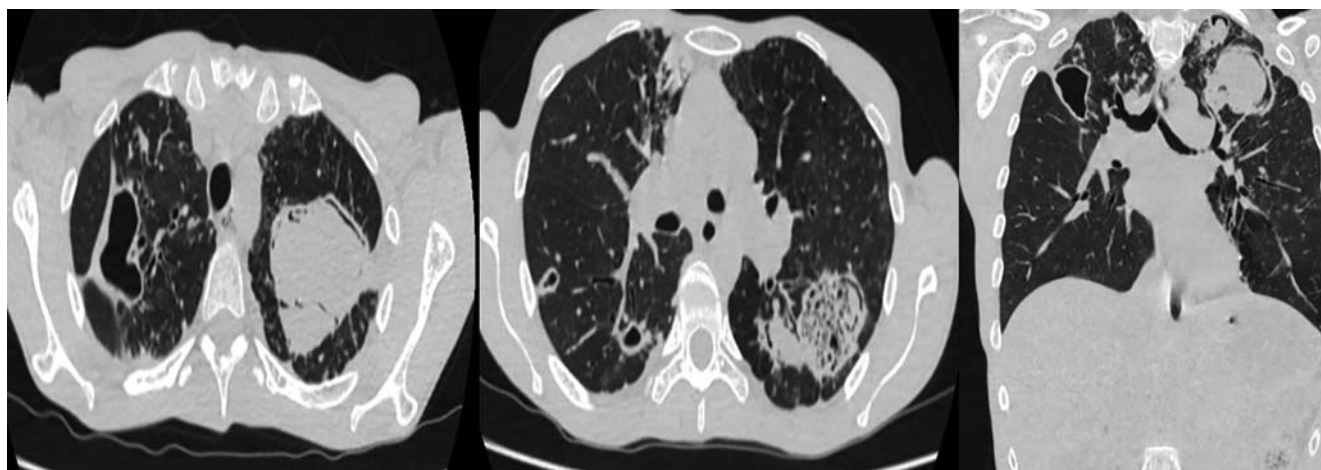


Рис. 4. КТ органов грудной полости пациента с хроническим аспергиллезом на фоне полостной формы микобактериоза (*Mycobacterium avium*) (архив СПб НИИФ)

как и доказательства диагноза ХАЛ у больных туберкулезом, в этих случаях чаще диагностируется колонизация *Aspergillus* spp. полостей в легких (рис. 4) [60, 61].

В связи со сходством клинических симптомов и рентгенологической картины при туберкулезе и аспергиллезе для установления диагноза ХАЛ в этих случаях требуются расширенные иммунохимические и микологические исследования [56, 57].

В случаях инфицирования нетуберкулезными микобактериями риск коинфекции или последующей инфекции *Aspergillus* spp. значительно выше, а прогнозы течения ХАЛ хуже (рис. 4) [62].

Заключение

В последние десятилетия происходит изменение статуса микозов: из редко встречающихся заболеваний они приобретают все большее распространение в связи с увеличением числа пациентов с врожденными или приобретенными иммунодефицитными состояниями или вследствие заболеваний легких, приводящих к изменениям в их архитектонике, а также в результате совершенствования подходов к их диагностике. Как и для других заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, решающую роль в патогенезе микозов играет состояние организма больного человека, в том числе состояние его иммунитета и микробиоты. К сожалению, наши представления об отношении организма человека и инфекционного агента в настоящее время недостаточны для всех инфекционных заболеваний.

Однако понимание этих процессов открывает путь к персонализированному подходу к лечению инфекционных заболеваний и появлению иных, нежели антимикробная химиотерапия, подходов к их лечению. Наши знания о патогенезе микозов также ограничены, однако они дополняют общий пул знаний о патогенезе инфекционных заболеваний, вызванных оппортунистическими организмами.

Совершенствованию диагностики способствуют разработанные и улучшенные в последние годы подходы международных профессиональных сообществ специалистов, сталкивающихся в своей практике с микозами (онкологов, трансплантологов, микологов), к клинической классификации форм микозов, а также к критериям постановки диагноза и оценке степени его доказанности. Важной особенностью микологических исследований при диагностике бронхолегочных микозов является необходимость взятия исследуемых образцов с соблюдением правил асептики, минимизируя вероятность их контаминации микромицетами, находящимися в окружающей среде.

Большое значение также имеют результаты многоцентрового мониторинга распространения микозов на фоне возникающих эпидемий ранее известных и новых заболеваний, например гриппа и COVID-19, туберкулеза. Критическое осмысление результатов таких исследований может привести к выяснению путей заражения микромицетами пациентов в отделениях интенсивной терапии и разработке оптимальных путей ведения таких пациентов, что в конечном счете повысит эффективность их лечения.

Список литературы

1. Hoenigl M., Gangneux J.P., Segal E. et al. Global guidelines and initiatives from the European Confederation of Medical Mycology to improve patient care and research worldwide: New leadership is about working together. *Mycoses* 2018; 61 (11): 885–894. doi: 10.1111/myc.12836.
2. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S. et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses* 2015 Oct; 58 Suppl. 5: 58–62. doi: 10.1111/myc.12388. PMID: 26449508.
3. Shah A., Armstrong-James D., Chotirmall S.H. Respiratory Mycoses: A Call to Action to Recognize, Educate and Invest. *Mycopathologia*. 2021 Oct; 186 (5): 569–573. doi: 10.1007/s11046-021-00589-3. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34490550; PMCID: PMC8421193.
4. Vallabhaneni S., Mody R.K., Walker T., Chiller T. The Global Burden of Fungal Diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016 Mar; 30 (1): 1–11. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.004.
5. Fungal disease frequency Global action for fungal infection — GAFFI [Electronic resource] <https://gaffi.org/why/fungal-disease-frequency>.
6. Gamaletsou M.N., Drogari-Apiranthou M., Denning D.W., Sipsas N.V. An estimate of the burden of serious fungal diseases in Greece. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016 Jul; 35 (7): 1115–1120. doi: 10.1007/s10096-016-2642-8. Epub 2016 Apr 16.
7. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J. Fungi (Basel)* 2017; 3 (4): 57. Published 2017 Oct 18. doi: 10.3390/jof3040057.
8. Kainz K., Bauer M.A., Madeo F., Carmona-Gutierrez D. Fungal infections in humans: the silent crisis. *Microb. Cell.* 2020 Jun 1; 7 (6): 143–145. doi: 10.15698/mic2020.06.718. PMID: 32548176; PMCID: PMC7278517.
9. Burden of Fungal Diseases in the United States Centers for disease control and Prevention [Electronic resource]. <https://www.cdc.gov/fungal/cdc-and-fungal/burden.html>.
10. Queiroz-Telles F., Fahal A.H., Falci D.R. et al. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (11): e367–e377. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30306-7. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28774696.
11. Denning D.W., Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet Infect Dis.* 2017 Nov; 17 (11): e357–e366. <http://www.thelancet.com/article/S1473309917303092/fulltext>.
12. Кузикова И.Л., Медведева Н.Г. Оппортунистические грибы-контаминанты среды обитания человека и их потенциальная

- патогенность. Экология человека 2021 (3): 4–14. [Kuzikova I.L., Medvedeva N.G. Opportunistic Fungi as Contaminants of Human Environment and Their Potential Pathogenicity. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)* 2021 (3): 4–14 (In Russ.).]
13. Липницкий А.В., Маркин А.М., Шаров Т.Н. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по особо опасным микозам в мире и прогноз ее развития. Проблемы особо опасных инфекций 2018 (3): 25–31. [Lipnitsky A.V., Markin A.M., Sharov T.N. et al. Current Epidemiological Situation on Particularly Dangerous Mycoses around the World and Forecast of Its Development. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections)* 2018 (3): 25–31 (In Russ.).] doi: 10.21055/0370-1069-2018-3-25-31.
 14. Li Z., Lu G., Meng G. Pathogenic Fungal Infection in the Lung. *Front Immunol.* 2019 Jul 3; 10: 1524. doi: 10.3389/fimmu.2019.01524. PMID: 31333658; PMCID: PMC6616198.
 15. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Фармтек, 2017. 272 [Klimko N.N. *Mycoses: diagnosis and treatment. Guide for doctors.* 3rd ed. M.: Pharmtek-2017. 272 (In Russ.).]
 16. McCormick A., Loeffler J., Ebel F. Aspergillus fumigatus: contours of an opportunistic human pathogen. *Cell. Microbiol.* 2010; 12: 1535–1543.
 17. Ben-Ami R., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of Aspergillus fumigatus infection. *Br. J. Haematol.* 2010; 150: 406–417.
 18. Kozlova Y., Frolova E., Uchevatkina A. et al. Diagnostic markers of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with severe asthma. *Mycoses* 2020; 63 (6): 596–603.
 19. Козлова Я.И., Кузнецов В.Д., Климко Н.Н. Грибы рода Aspergillus и хронические заболевания легких. *Врач* 2020; 31 (11): 14–20. [Kozlova Ya., Kuznetsov V., Klimko N. Aspergillus species and chronic lung diseases. *Vrach* 2020; 31 (11): 14–20 (In Russ.).] <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-03>.
 20. Agarwal R., Agarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009 Aug; 13 (8): 936–944.
 21. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteriaexternal icon. *Clin. Exp. Allergy* 2013 Aug; 43 (8): 850–873.
 22. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *J. Fungi.* 2016; 2: 13–18.
 23. Knutsen A.P., Slavin R.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin. Dev. Immunol.* 2011: 843–763.
 24. Wardlaw A.J., Rick E.M., Pur Ozyigit L. et al. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. *J. Asthma Allergy* 2021 May 25; 14: 557–573. doi: 10.2147/JAA.S251709.
 25. 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): 850–873. doi: 10.1111/cea.12141.
 26. Roboubi A., Audoussat A., Fréalle E. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a multidisciplinary review. *J. Medical Mycology* 2023, 101392. doi: 10.1016/j.mycmed.2023.101392.
 27. Sehgal I.S., Dhooria S., Muthu V. et al. An overview of the available treatments for chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020 Jul; 14 (7): 715–727. doi: 10.1080/17476348.2020.1750956.
 28. Denning D.W., Page I.D., Chakaya J. et al. Case Definition of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Resource-Constrained Settings. *Emerg. Infect. Dis.* 2018 Aug; 24 (8): e171312. doi: 10.3201/eid2408.171312.
 29. Николаева Н.Г., Голимбиевская Т.А., Шадривова О.В. и др. Хронический аспергиллез легких под маской периферического новообразования. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2021; 102 (1): 47–56. [Nikolaeva N.G., Golimbievskaya T.A., Shadrivova O.V. et al. Chronic aspergillosis in the guise of peripheral lung eoplasia. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2021; 102 (1): 47–56 (In Russ.).] doi: 10.20862/0042-4676-2021-102-1-47-56.
 30. Николаева Н.Г., Шадривова О.В., Ицкович И.Э., Климко Н.Н. Хронический аспергиллез легких: обзор литературы и демонстрация собственных наблюдений. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2021; 102 (5): 317–328. [Nikolaeva N.G., Shadrivova O.V., Itskovich I.E., Klimko N.N. Chronic pulmonary aspergillosis: literature review and demonstration of own observations. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2021; 102 (5): 317–328 (In Russ.).] <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-317-328>.
 31. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikian-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018 May; 24 Suppl. 1: e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
 32. Salzer H.J., Heyckendorf J., Kalsdorf B. et al. Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines. *Mycoses* 2017; 60: 136e42.
 33. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al.; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* 2016 Jan; 47 (1): 45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
 34. Donnelly P.J., Chen S.C., Carol A. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1367–1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
 35. Thompson G.R. 3rd, Patterson T.F. Pulmonary aspergillosis: recent advances. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 32: 673–681.
 36. Каширская Н.Ю., Шумилов П.В., Семькин С.Ю. и др. Общие рекомендации по диагностике и лечению различных форм легочного аспергиллеза у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97 (5): 118–130. [Kashirskaya N.Yu., Shumilov P.V., Semykin S.Yu. et al. General recommendations for the diagnosis and treatment of various forms of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2018; 97 (5): 118–130 (In Russ.).] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-118-130.
 37. Шадривова О.В., Фролова Е.В., Тараскина А.Е., Климко Н.Н. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллеза. *Журнал инфектологии* 2017; 9 (1): 47–54 [Shadrivova O.V., Frolova E.V., Taraskina A.E., Klimko N.N. Molecular genetic and immunological aspects of invasive aspergillosis. *J. Infectology* 2017; 9 (1): 47–54 (In Russ.).] doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-47-54.
 38. Sehgal I.S., Choudhary H., Dhooria S. et al. Is There an Overlap in Immune Response Between Allergic Bronchopulmonary and Chronic Pulmonary Aspergillosis? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 969–974.
 39. Maitre T., Cottinet J., Godet C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis. *Eur. Respir. J.* 2021 [Internet]. European Respiratory Society; 19; 58 (2): 2003345. <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/01/14/13993003.03345-2020>.

40. Osherov N. Interaction of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus* with lung epithelial cells. *Front Microbiol.* 2012 Sep 26; 3: 346.
41. Hammond E.E., McDonald C.S., Vestbo J. The global impact of *Aspergillus* infection on COPD. *BMC Pulm. Med.* 2020 11; 20 (1): 241. doi: 10.1186/s12890-020-01259-8.
42. Henriët S.S., Verweij P.E., Warris A. *Aspergillus nidulans* and chronic granulomatous disease: a unique host-pathogen interaction. *J. Infect Dis.* 2012; 206: 1128–1137.
43. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020 Aug; 81 (2): 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
44. Vehreschild J.J., Bröckelmann P.J., Bangard C. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Epidemiol Infect.* 2012 Oct; 140 (10): 1848–1852. doi: 10.1017/S0950268811002603.
45. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A. et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg. Infect Dis.* 2021 Jan; 27 (1): 18–25. doi: 10.3201/eid2701.202896.
46. Schauwvlieghe A.F.A.D., Rijnders B.J.A., Philips N. et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 782–792. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1.
47. Koehler P., Cornely O.A., Böttiger B.W. et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020 Jun; 63 (6): 528–534. doi: 10.1111/myc.13096.
48. Alanio A., Dellièrè S., Fodil S. et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): e48–e49. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30237-X.
49. Van Arkel A.L.E., Rijpstra T.A., Belderbos H.N.A. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 132–135. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1038LE>.
50. White P.L., Dhillon R., Cordey A. et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (7): e1634–e1644. doi: 10.1093/cid/ciaa1298. PMID: 32860682.
51. Chong W.H., Neu K.P. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. *J. Hosp. Infect.* 2021; 113: 115–129. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.012.
52. Liu A., Li Z., Su G. et al. Mycotic infection as a risk factor for COVID-19: A meta-analysis. *Front Public Health.* 2022 Sep 7; 10: 943234. doi: 10.3389/fpubh.2022.943234.
53. Falces-Romero I., Ruiz-Bastián M., Díaz-Pollán B. et al. SARS-CoV-2 Working Group. Isolation of *Aspergillus* spp. in respiratory samples of patients with COVID-19 in a Spanish Tertiary Care Hospital. *Mycoses.* 2020 Aug 4; 63 (11): 1144–1148. doi: 10.1111/myc.13155.
54. Armstrong-James D., Youngs J., Bicanic T. et al. Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur. Respir. J.* 2020 Oct 1; 56 (4): 2002554. doi: 10.1183/13993003.02554-2020.
55. Lamoth F., Glampedakis E., Boillat-Blanco N. et al. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Dec; 26 (12): 1706–1708. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.010.
56. Bongomin F. Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: An emerging public health concern. *PLoS Pathog.* 2020; 16 (8): e1008742. doi: 10.1371/journal.ppat.1008742.
57. Van Kampen S.C., Wanner A., Edwards M. et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob. Health.* 2018 Jul 23; 3 (4): e000745. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000745.
58. Hsu D., Irfan M., Jabeen K. et al. Post tuberculosis treatment infectious complications. *Int. J. Infect Dis.* 2020; 92S: S41–S45. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.032.
59. Евсеев П.Ю., Белоказанцева В., Кондакова М.Н. и др. Хронический аспергиллез у пациентов с деструктивным туберкулезом легких. Проблемы медицинской микологии 2018; 20 (4): 24–26. [Evseev P.Yu., Belokazantseva V., Kondakova M.N. et al. Chronic Aspergillosis in patients with destructive pulmonary tuberculosis Problems of medical mycology 2018; 20 (4): 24–26 (In Russ.)].
60. Dellièrè S., Angebault C., Fihman V. et al. Concomitant Presence of *Aspergillus* Species and *Mycobacterium* Species in the Respiratory Tract of Patients: Underestimated Co-occurrence? *Front Microbiol.* 2020. 10; 10: 2980. doi: 10.3389/fmicb.2019.02980.
61. Hosseini M., Shakerimoghaddam A., Ghazalibina M., Khaledi A. *Aspergillus* coinfection among patients with pulmonary tuberculosis in Asia and Africa countries: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Microb Pathog.* 2020; 141:104018. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104018.
62. Naito M., Kurahara Y., Yoshida S. et al. Prognosis of chronic pulmonary aspergillosis in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease. *Respir. Investig.* 2018; 56: 326–331. doi: 10.1016/j.resinv.2018.04.002.

Поступила в редакцию: 10.02.2023 г.

Сведения об авторах:

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084;

Шульгина Марина Владимировна — доктор биологических наук, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; 119991, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 10; e-mail: m_shulgina@mail.ru; ORCID 0000-0002-3517-7848.