

А.В. Горяинова<sup>1</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>2</sup>, П.В. Шумилов<sup>3</sup>,  
С.В. Поликарпова<sup>4</sup>, С.Ю. Семькин<sup>5</sup>

## ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

<sup>1</sup>Российская детская клиническая больница, <sup>2</sup>ФГБНУ Медико-генетический научный центр,  
<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница, <sup>4</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. О.М. Филатова ДЗМ,  
<sup>5</sup>Российская детская клиническая больница, Москва, РФ



Данная статья посвящена современному состоянию проблемы легочной патологии, вызванной грибами *Aspergillus*, у пациентов с муковисцидозом (МВ). Актуальность темы состоит в отягощении течения МВ, при присоединении данной грибковой инфекции; ускорении прогрессирования легочного фиброза и развития бронхоэктазов, ухудшении прогноза у пациентов на фоне аспергиллезной инфекции. Авторами описаны эпидемиологические данные, классификация и разнообразие легочных форм аспергиллеза (наличие перекрестных форм хронического легочного аспергиллеза), критерии диагностики и постановки диагноза, а также схемы лечения.

**Ключевые слова:** хронический легочный аспергиллез, аллергический бронхолегочный аспергиллез, инвазивный аспергиллез, перекрестный синдром, муковисцидоз, классификация, диагностика, лечение.

**Цит.:** А.В. Горяинова, Н.Ю. Каширская, П.В. Шумилов, С.В. Поликарпова, С.Ю. Семькин. Общие рекомендации по диагностике и лечению различных форм легочного аспергиллеза у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2018; 97 (5): 118–130.

A.V. Goryainova<sup>1</sup>, N.Yu. Kashirskaya<sup>2</sup>, P.V. Shumilov<sup>3</sup>, S.V. Polikarpova<sup>4</sup>, S.Yu. Semykin<sup>5</sup>

## GENERAL RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VARIOUS FORMS OF PULMONARY ASPERGILLOSIS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital; <sup>2</sup>Research Centre of Medical Genetics; <sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital;  
<sup>4</sup>O.M. Filatov City Clinical Hospital; <sup>5</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

This article describes the current state of the problem of pulmonary pathology caused by fungi *Aspergillus* in patients with cystic fibrosis. This topic is relevant because this fungal infection worsens the course of cystic fibrosis; acceleration of pulmonary fibrosis progression and bronchiectasis development, worsening of prognosis in patients with aspergillus infection. Authors describe epidemiological data, classification and variety of pulmonary forms of aspergillosis (the presence of forms of chronic pulmonary aspergillosis), diagnostic criteria, diagnosis and treatment regimens.

**Keywords:** chronic pulmonary aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, invasive aspergillosis, cross syndrome, cystic fibrosis, classification, diagnosis, treatment.

**Quote:** A.V. Goryainova, N.Yu. Kashirskaya, P.V. Shumilov, S.V. Polikarpova, S.Yu. Semykin. General recommendations for the diagnosis and treatment of various forms of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 118–130.

### Контактная информация:

Горяинова Анастасия Васильевна – врач педиатр, гастроэнтеролог отделения педиатрии Российской детской клинической больницы ФГБУ МЗ РФ  
Адрес: Россия, 119571, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117  
Тел.: (495) 936-93-33,  
E-mail: dr. goryainova@gmail.com  
Статья поступила 1.02.18,  
принята к печати 20.06.18.

### Contact Information:

Goryainova Anastasia Vasilievna – pediatrician, gastroenterologist of the Department of Pediatrics of the Russian Children's Clinical Hospital  
Address: Russia, 119571, Moscow, Leninsky Prospect, 117  
Tel.: (495) 936-93-33,  
E-mail: dr. goryainova@gmail.com  
Received on Feb. 1, 2018,  
submitted for publication on Jun. 20, 2018.

В данной статье рассматривается такая актуальная проблема, как инфицирование пациентов с муковисцидозом (МВ) грибами рода *Aspergillus*; приводятся многообразие клинических форм данной грибковой инфекции, классификация нозологий и рекомендации по лечению. Рассматриваются преимущественно аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) и хронический легочный аспергиллез (ХЛА), без подробного описания такой нозологии, как инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА), учитывая крайне редкую встречаемость данной формы у пациентов с МВ.

Легочный аспергиллез (ЛА) является серьезным осложнением у пациентов с МВ из-за большого разнообразия его клинических проявлений и ухудшения прогноза основного заболевания при присоединении данной грибковой инфекции. В настоящее время из многочисленных классификаций выделено 3–4 клинические формы ЛА, облегчающие постановку диагноза: АБЛА, инфекция *Aspergillus* в виде ХЛА и ИЛА [1]. Колонизация *Aspergillus* (*Aspergillus colonisation*) определяется как выделение мицелиальных грибов рода *Aspergillus spp.* в 50% или более образцов мокроты в течение периода от 6 месяцев до одного года, без ухудшения функции легких и прогрессирования таких респираторных симптомов, как кашель. Поэтому колонизация *Aspergillus* не может быть отнесена к клиническим формам аспергиллезной инфекции, тем не менее данный микробиологический диагноз должен быть исключен, учитывая рекомендации консенсусов по АБЛА у больных МВ.

Течение клинически манифестной инфекции, вызванной грибами *Aspergillus*, диагностируется у пациентов с колонизацией аспергиллами и снижением функции легких, обострением бронхолегочного процесса с кашлем и без него и/или с неполным ответом на 2–4-недельный курс соответствующих антибиотиков широкого спектра действия. Аспергиллы также могут вызвать АБЛА [2].

Недавно, в частности в 2013 г., были предложены новая классификация и схема диагностики аспергиллезной инфекции у больных МВ, которая основывалась на определении общего IgE иммуноферментным методом ImmunoCap, определении специфических антител IgE и IgG к грибам рода *A. fumigatus*, определении галактоманна в мокроте и ПЦР-диагностике мицелиальных грибов в образцах мокроты пациентов. Данная многокомпонентная схема диагностики позволила классифицировать обследованных пациентов следующим образом: 1-й класс – пациенты без аспергиллезной инфекции – больные МВ с положительными или отрицательными результатами ПЦР-диагностики, но не имеющие специфического гуморального ответа (отсутствие сывороточных специфических антител к *A. fumigatus*) и отрицательный галактоманнан; 2-й класс – классифицировались как больные с АБЛА – пациенты с положитель-

ной ПЦР-диагностикой микромицет в мокроте, повышением общего IgE и специфических IgE/IgG к *A. fumigatus* и положительным галактоманном в мокроте; 3-й класс – сенсibilизация к *A. fumigatus* – пациенты с положительными или отрицательными результатами ПЦР-диагностики, повышением специфического IgE и отрицательным галактоманном в мокроте; 4-й класс – пациенты с аспергиллезным бронхитом (*Aspergillus bronchitis*) – к данному классу были отнесены больные МВ с положительной ПЦР-диагностикой микромицет в мокроте, повышением специфических IgG антител к *A. fumigatus* и положительным галактоманном в мокроте. Данная пилотная классификация позволяет отличать бронхит, вызванный *Aspergillus fumigatus*, от простой колонизации, и дифференцировать сенсibilизацию к грибам *Aspergillus* от АБЛА. Тем не менее данная классификация требует более обширных когортных исследований для масштабного внедрения и применения [3].

В данном обзоре мы подробно рассмотрим каждую из нозологических форм, эпидемиологические данные, критерии постановки диагноза, встречаемость перекрестных синдромов (overlap) в рентгенологической диагностике, трудности выбора тактики лечения и дальнейшего контроля за состоянием и ведением данной категории больных МВ. Нами практически не рассматривается вопрос ИЛА, так как при МВ данная форма крайне редко встречается, и в Российской Федерации четких эпидемиологических данных по нему нет.

#### Клинические формы легочного аспергиллеза

*Aspergillus* – это повсеместно распространенный плесневый гриб, встречающийся в почве, воде, воздухе и гниющей растительности [4]. Подавляющее большинство клинически манифестных форм аспергиллеза ассоциируется с видом *Aspergillus fumigatus*, хотя другие виды, такие как *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* и *Aspergillus niger*, иногда могут быть выделены из клинических образцов мокроты [5].

**1. АБЛА при МВ.** У лиц с МВ, наиболее часто встречающейся проблемой является АБЛА. Эпидемиологические данные по распространенности АБЛА достаточно вариabельны в различных популяциях. Так, у пациентов с МВ в Великобритании распространенность АБЛА составляет от 2 до 8% [6, 7]. Результаты проведенного НИИ медицинской микологии им П.Н. Кашкина в 2014–2016 гг. пилотного исследования свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей *Aspergillus spp.* возникает у 22% больных МВ, а различные формы аспергиллеза – у 9,2%. [8]. Данные Регистра больных МВ в Российской Федерации за 2015 год именно по эпидемиологии АБЛА – 1,5% [9].

АБЛА является иммуноопосредованным (IgE-опосредованным) легочным заболеванием, с формированием гиперчувствительности по Th2-пути (гуморальный иммунитет). Клинически

АБЛА проявляется свистящими хрипами, приступами бронхиальной обструкции, длительным кашлем, отхождением мокроты со слизистыми пробками, формированием бронхоэктазов, а рентгенологически – легочными инфильтратами. При отсутствии адекватного лечения АБЛА приводит к фиброзу легочной ткани в результате воздействия *A. fumigatus* [10].

Считается также, что успешное лечение, эрадикация *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (при инфицировании данными патогенами респираторного тракта), по-видимому, «открывают ворота» для заселения дыхательных путей грибами *A. fumigatus* [11], хотя изолированный высев в мокроте *A. fumigatus* не является критерием диагностики АБЛА. Значительные факторы риска, связанные с развитием АБЛА, включают в себя также колонизацию бронхиального дерева *Stenotrophomonas maltophilia* [12] и нетуберкулезными микобактериями [13]. В противоположность написанному выше считается, что бактерии рода *Burkholderia cepacia complex* (*Bcc*) обладают антифунгальными свойствами, что подтверждается серологическими и культуральными методами [14]. Так, в работе М.В. Усачевой, С.А. Красовского проанализированы посевы мокроты и уровень общего IgE и специфического IgE и IgG к *A. fumigatus* в крови у 219 пациентов с МВ, проходивших лечение в условиях пульмонологического отделения ГКБ им Д.Д. Плетнева (г. Москва). По результатам обследования выявлено, что у пациентов в группе без *Bcc* высев *A. fumigatus* отмечался у 15,9%, в том время как у пациентов с *Bcc* он не выявлялся ни разу ( $p < 0,001$ ) [14].

Был обнаружен ряд генетических рисков в развитии АБЛА. К ним относятся полиморфизмы HLA-DR и HLA-DQ IL4-рецепторной альфа-цепи (IL-4RA), полиморфизмы промотора IL10-1082GA, полиморфизмы белка A2 (SP-A2) поверхностно-активного вещества и гена – регулятора трансмембранной проводимости МВ (*CFTR*) [15].

Показано, что наличие патологически густого секрета дыхательных путей при МВ считается предрасполагающим фактором восприимчивости для АБЛА из-за создания благоприятных условий для спор *Aspergillus*. Колонизация грибковой флорой может стимулировать ответ Th2-клеток и последующее развитие АБЛА у генетически восприимчивых лиц. Также проводились исследования по влиянию гетерозиготного носительства мутаций в гене *CFTR* на состав мукозального секрета у людей с атопической IgE-опосредованной бронхиальной астмой. Результаты некоторых исследований показывают, что изменения дыхательных путей, наблюдаемые при АБЛА с МВ, являются примером ремоделирования дыхательных путей из-за аллерген-индуцированного аллергического воспаления, сходного с изменениями у пациентов с бронхиальной астмой [16].

*Диагностические критерии АБЛА при МВ:* классические диагностические критерии АБЛА при МВ были сформулированы во время ежегодной Североамериканской конференции по МВ в 2003 г. (Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference, 2003) [10] (табл. 1).

Были сформулированы минимальные диагностические критерии, необходимые для постановки диагноза при более низких серологических показателях, также являющиеся диагностически допустимыми (табл. 2).

Разработаны рекомендации по скринингу больных МВ с подозрением на течение АБЛА (табл. 3), учитывая угрозу развития тяжелых осложнений от инфицирования грибами рода *Aspergillus*.

При нарастании респираторных жалоб, не связанных, по мнению врача, с бактериальным обострением бронхолегочного процесса; отсутствии при этом эффекта от проводимой антимикробной терапии упорного бронхообструктивного синдрома, появлении артефактных инфильтративных изменений в легких, эозинофилии периферической крови возникает необ-

Таблица 1

## Классические критерии диагностики АБЛА при МВ (Stevens et al., 2003) [10]

|   |           |
|---|-----------|
| Острые или подострые клинические симптомы (кашель, хрипы, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, индуцированная физической нагрузкой астма, снижение легочной функции по данным спирометрии, повышенное образование мокроты), не связанные с другими этиологически значимыми причинами | консенсус |
| Общая концентрация IgE в сыворотке >1000 МЕ/мл, если пациент не получает системные кортикостероиды (если получает системные ГКС, необходима повторная серологическая диагностика после завершения гормональной терапии)   | консенсус |
| Немедленная кожная реактивность на <i>Aspergillus</i> (кожный тест с диаметром $\geq 3$ мм с эритемой, при условии отсутствия приема антигистаминных препаратов) или выявление сывороточных IgE-антител к <i>A. fumigatus</i>   | консенсус |
| Определение в сыворотке крови большого антител к <i>A. fumigatus</i> или повышенный уровень в крови IgG-антител к <i>A. fumigatus</i>   | консенсус |
| Недавно выявленные патологические признаки при рентгенографии органов грудной клетки или КТ грудной клетки (инфильтраты или слизистые пробки, бронхоэктазы) и отсутствие клинической и рентгенологической динамики от проведения стандартных схем антибактериальной и кинезиотерапии                          |           |

ГКС – глюкокортикостероиды, КТ – компьютерная томография.

## Минимальные диагностические критерии АБЛА при МВ (Stevens et al., 2003) [10]

|   |           |
|---|-----------|
| Острые или подострые клинические симптомы (кашель, хрипы, непереносимость физической нагрузки, индуцированная физической нагрузкой астма, изменение легочной функции или увеличение количества мокроты), не связанные с другой этиологией   | консенсус |
| Общая концентрация IgE в сыворотке >500 МЕ/мл. Если подозревается АБЛА, а общий уровень IgE составляет 200–500 МЕ/мл, рекомендуется повторное серологическое обследование в течение 1–3 месяцев. Если пациент принимает ГКС, необходима повторная серологическая диагностика после завершения гормональной терапии  | консенсус |
| Непосредственная кожная реактивность к грибам <i>Aspergillus</i> (кожный тест >3 мм с эритемой) или выявление IgE-антител к <i>A. fumigatus</i>   | консенсус |
| Один из следующих критериев:<br>а) определение в сыворотке крови больного антител к <i>A. fumigatus</i> или повышенный уровень в крови IgG-антител к <i>A. fumigatus</i> ;<br>б) de novo выявленные патологические признаки при рентгенографии грудной клетки (инфильтраты или слизистые пробки) или КТ грудной клетки (бронхоэктазы), отсутствие клинической и рентгенологической динамики от проведения стандартных схем антибактериальной и кинезиотерапии | консенсус |

Таблица 3

## Рекомендации по обследованию пациентов с подозрением на АБЛА (Stevens et al., 2003) [10]

|  |           |
|--|-----------|
| При появлении в сыворотке крови высокого уровня общего IgE у больных МВ старше 6 лет необходимо исключить АБЛА   | консенсус |
| Определение концентрации общего IgE в сыворотке/раз в год. Если общая концентрация IgE в сыворотке составляет >500 МЕ/мл, рекомендуется проведение кожного теста к <i>A. fumigatus</i> , серологическая диагностика с определением специфических IgE-антител к <i>A. fumigatus</i> . Если результаты положительные, следует рассмотреть вопрос о постановке данного диагноза на основании минимальных критериев  | консенсус |
| При концентрации IgE общих 200–500 МЕ/мл необходимо повторить исследование; при выявлении нарастания уровня IgE общих рекомендуется провести дополнительные диагностические тесты (кожная проба на наличие гиперреактивности к <i>A. fumigatus</i> и определить уровень специфических IgE к <i>A. fumigatus</i> , рентгенография грудной клетки, посев мокроты, желательно с идентификацией выделенных грибов, клинический анализ крови с определением уровня эозинофилов) | консенсус |

ходимость серологического обследования (определение в сыворотке крови антител класса IgG к антигенам *A. fumigatus*, специфических IgE *A. fumigatus*, уровня общего IgE).

Рекомендации по инструментальной диагностике, интерпретации результатов, дифференциальной диагностике АБЛА у пациентов с МВ представлены в табл. 4. В табл. 5 представлены критерии доказательности, которые использовались при оценке методов инструментальной и лабораторной диагностики.

Критерии доказательности приняты согласно руководству, разработанному в США в 1989 г. (United States Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. Baltimore: Williams&Wilkins) (табл. 5) [61].

В 2013 г. были предложены модифицированные критерии рабочей группой ISHAM по диагностике АБЛА (Modified ISHAM working group 2013 criteria for diagnosis of ABPA) (табл. 6) [17].

Зачастую постановка диагноза АБЛА при МВ крайне затруднительна, так как множество диагностических критериев АБЛА перекликаются с клиническими проявлениями самого МВ. В отличие от астмы, легочные инфильтраты, бронхоэктазы, нарушения вентиляционной функции по обструктивному типу являются проявлениями и вторичными изменениями при течении МВ и без АБЛА. Также наличие у ребенка с МВ атопических IgE-опосредованных забо-

леваний (атопический дерматит, аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма) вне ремиссии затрудняет проведение и интерпретацию серологической диагностики, кожных тестов и, соответственно, возникают определенные сложности в постановке диагноза АБЛА.

*Терапия АБЛА при муковисцидозе.* Целью лечения пациентов с МВ и АБЛА является предотвращение развития фиброза легких и снижение замедления легочной функции [18]. Лечение АБЛА связано с двумя различными аспектами заболевания: а) ослабление иммунологического ответа и воспаления; б) снижение нагрузки аллергенов *A. fumigatus*, присутствующих в респираторном тракте. Первое может быть достигнуто за счет использования противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов (в частности ГКС), в то время как последнее достигается путем применения противогрибковой терапии [19, 20]. В настоящее время сочетание двух подходов считается основным и отражено в проекте консенсуса.

Классические критерии по лечению АБЛА при МВ были разработаны в 2003 г., приведены в табл. 7 (D.A. Stevens et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference).

Подходы 2003 г., хотя и остались неизменными, но они дискутируются в связи с накопленными данными. В настоящее время обсуждают-

## Рекомендации по инструментальной диагностике, визуализации (Stevens et al., 2003) [10]

| Оценка | Пояснение   |
|--------|---|
| I      | Доказательства, полученные, по крайней мере, в ходе одного рандомизированного исследования  |
| II-1   | Доказательства, полученные из контролируемых исследований без рандомизации  |
| II-2   | Данные, полученные из когортных аналитических исследований, проведенных не менее чем в 11 центрах или исследовательских группах                                       |
| II-3   | Доказательства, полученные из нескольких исследований, проведенных в разные временные промежутки, с или без вмешательства исследователей (контроля над исследованием) |
| III    | Мнения авторитетных авторов, базирующиеся на основе клинического опыта, описательных исследований или отчетов экспертной комиссии                                     |

Таблица 5

## Критерии доказательности

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| <b>Бронхоэктазы</b><br>Центрально локализованные бронхоэктазы, распространенные при АБЛА без МВ, встречаются редко при МВ<br>Лобарное распределение бронхоэктазов с одинаковой частотой встречаются и при МВ и при изолированном АБЛА<br>Центральные варикозные бронхоэктазы характерны именно для АБЛА | АБЛА II-2<br><br>II-2<br><br>III |
| <b>Легочные инфильтраты</b><br>Инфильтраты распространены как при АВРА, так и при МВ<br>Инфильтраты более вероятно поддаются обратному развитию (разрешению) в ответ на терапию системными ГКС при АБЛА или МВ в сочетании с АБЛА, чем в при МВ без течения АБЛА  | III<br>III                       |
| <b>Слизистые пробки</b><br>Слизистые пробки встречаются и при МВ и при АБЛА<br>Центролобулярные узлы встречаются и при МВ, и при АБЛА   | II-2<br>II-3                     |
| <b>Утолщение листков плевры</b><br>Утолщение листков плевры наблюдается при течении АБЛА и при прогрессирующем тяжелом течении МВ   | III                              |
| <b>Методы визуализации</b><br>«Золотым стандартом» диагностики и визуализации является КТ органов грудной клетки  | III                              |

Таблица 6

## Модифицированные критерии рабочей группы ISHAM по диагностике АБЛА

|  |
|--|
| 1. Критерии применимые к больным бронхиальной астмой и пациентам с МВ  |
| 2. Обязательные критерии <ul style="list-style-type: none"> <li>• Уровень общего IgE &gt; 1000 МЕ/мл</li> <li>• Положительные кожные аллергопробы или наличие специфических антител к грибам <i>A. fumigatus</i></li> </ul>  |
| 3. Дополнительные критерии <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эозинофилия &gt; 500 в 1 мкл</li> <li>• Положительные преципитиновые тесты или выявление специфических IgG антител к <i>A. fumigatus</i></li> <li>• Рентгенологические инфильтративные изменения в легких</li> </ul> |

ся различные оптимальные схемы дозирования пероральных ГКС для достижения должного противовоспалительного и десенсибилизирующего эффекта и минимизации побочных эффектов. Наиболее частая схема дозирования при АБЛА с выявленными de novo инфильтративными изменениями в легких является следующая: преднизолон per os 0,5 мг/кг/сутки длительно 1–2 недели, затем с переходом на альтернирующий курс на 6–8 недель, и затем медленное снижение по 5–10 мг каждые 2 недели [21, 22]. Agarwal и соавт. исследовали более агрессивный режим – 0,75 мг/кг/сут в течение 6 недель, затем 0,5 мг/кг/сут еще 6 недель, и впоследствии снижение дозировки на 5 мг каждые 6 недель общей

продолжительностью от 6–12 месяцев, но данный режим дозирования был валидирован для пациентов с бронхиальной астмой и АБЛА, при МВ данные схемы дозирования остаются дискуссионными [23].

В Кохрановском обзоре 2016 г. был сделан вывод об отсутствии масштабных исследований по доказательству эффективности добавления противогрибковой терапии к системным ГКС у больных МВ и АБЛА [24].

Первые описания схем лечения АБЛА противогрибковыми препаратами описаны еще в 1967 г. [25]. Противогрибковые средства с активностью против *A. fumigatus* рекомендуются в качестве адъювантной или второй линии терапии АБЛА

Схемы лечения АБЛА (Stevens et al., 2003) [10]

|   |      |
|---|------|
| <b>Первая линия:</b> системные ГКС – преднизолон 1–2 мг/кг в день от одной до 2 недель, затем попытка снижения дозировки в течение 2–3 месяцев с последующим в течение 1–2 недель уменьшением дозы до 1 мг/кг/сут, а затем (в течение 2–3 месяцев) снижением дозы до 0,5 мг/кг/сут, с переходом на альтернирующий курс и, по возможности, его отменой | II-3 |
| <b>Вторая линия:</b> пероральный итраконазол 5 мг/кг/сут (максимум 400 мг в день) в течение 3–6 месяцев (при медленном или плохом ответе на стероиды, рецидиве или развитии выраженных побочных эффектов от ГКС)  |      |
| Бронходилататоры, ингаляционные ГКС   | III  |

как у больных МВ, так и у пациентов с бронхиальной астмой и АБЛА [26, 27]. Азолные противогрибковые средства действуют путем ингибирования синтеза эргостерола в мембране грибковых клеток и тем самым ингибируют рост грибов [28]. Азолы используются для снижения антигенной нагрузки, вызванной колонизацией мицелиальными грибами дыхательных путей. Ожидаемый эффект от данной терапии – снижение антигенной стимуляции должно приводить к уменьшению воспаления и прогрессирования фиброза легких [29].

В настоящее время препараты из группы триазолов успешно используются в качестве терапии второй линии, а также при редких случаях перекрестного синдрома АБЛА с хроническим легочным аспергиллезом [30–34].

Существуют определенные тонкости в назначении пероральных триазолов, особенно у пациентов с МВ, о которых необходимо упомянуть. Особенности данных противогрибковых препаратов заключаются в метаболизме их ферментами семейства цитохрома P450, в частности, они являются конкурентными ингибиторами CYP 3A4, 2C9, 2C19. Имеются определенные ограничения по комбинированию итраконазола, вориконазола с лекарственными средствами других групп (ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен), блокаторы кальциевых каналов), учитывая их селективный метаболизм в печени под действием определенных изоферментов цитохрома p450. Также необходимо помнить об индивидуальных особенностях метаболизма ксенобиотиков при назначении противомикотических препаратов. Существует генетический полиморфизм ферментов 1-й фазы метаболизма лекарственных препаратов, который детерминирует развитие гепатотоксичности у определенной категории людей. Это так называемые медленные и быстрые фенотипы инактивации («быстрые» и «медленные» ацетиляторы), определяемые аллельными различиями в гене N-ацетилтрансферазы, *NAT2*. Вместе с множеством редких аллелей *NAT2* описаны два основных аллеля медленного ацетилирования (*NAT2\*5B*, *NAT2\*6A*), быстрый тип ацетилирования обуславливает, в основном, аллель *NAT2\*4*. «Медленные ацетиляторы» имеют достоверное

уменьшение количества N-ацетилтрансферазы в печени и гомозиготны по рецессивным аллелям в данном локусе. Быстрые инактиваторы — гомозиготы или гетерозиготы, имеют повышенный риск невозможности поддерживать терапевтические уровни определенных лекарственных препаратов. Частота фенотипа медленного ацетилирования заметно различается в разных популяциях. «Быстрым ацетиляторам» необходимы большие дозы препаратов. И, наоборот, «медленные ацетиляторы» при приеме различных лекарственных средств имеют повышенный риск развития лекарственной болезни, вследствие чего может потребоваться пересмотр режима дозирования назначаемого препарата (возможно и уменьшение суточной дозы).

Фармакокинетика триазолов также имеет свои особенности, актуальные в практической медицине. В данном обзоре рассмотрены наиболее значимые моменты фармакокинетики, которые необходимо учитывать при назначении данных лекарственных средств.

Итраконазол создает высокую концентрацию в тканях за счет своей липофильности (в т.ч. и в легких), но, являясь слабым основанием, для увеличения биодоступности данного препарата необходимо наличие кислой pH среды желудка. В связи с этим есть рекомендации по его приему совместно с 250 мл кока-колы или апельсинового сока, но не грейпфрутового из-за его воздействия на ферменты CYP3A4 [30, 31].

Вориконазол достаточно широко применим в настоящее время, обладает более быстрой и хорошей биодоступностью, в сравнении с итраконазолом (препарат быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь – биодоступность при пероральном приеме составляет 96%, всасывание не зависит от pH желудочного сока). Вориконазол метаболизируется под действием изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Важную роль в метаболизме этого препарата играет изофермент CYP2C19, проявляющий выраженный генетический полиморфизм, в связи с чем пониженный метаболизм вориконазола возможен у 15–20% представителей азиатского происхождения и у 3–5% представителей европеоидной и негроидной рас. Так же, как и у других представителей триазоловых соединений, имеются ограничения по совместному при-

ему с различными лекарственными средствами. При назначении вориконазола пациентам, получающим омепразол, дозу последнего рекомендуется уменьшить вдвое. Вориконазол может также угнетать метаболизм других ингибиторов протонной помпы, которые являются субстратами изофермента CYP2C19 [32, 33], повышать Стах и AUCt (кривая «концентрация – время») метилпреднизолона (60 мг однократно) на 11 и 34% соответственно, замедляя его метаболизм посредством ингибирования CYP3A. Коррекции дозы обычно не требуется [34].

Вориконазол вызывает фотосенсибилизацию; при применении в течение >12 месяцев существует риск индукции неопластических процессов кожи, особенно кожной плоскоклеточной карциномы [35]. Также следует быть осторожным при одновременном назначении данного препарата и витамина А, особенно в высоких дозировках, так как он ингибирует метаболизм трансретиноевой кислоты, тем самым повышая фототоксичность обоих лекарственных средств [36].

Рекомендации по дозированию вориконазола у пациентов с МВ: 400 мг/сут – 3–6 недель (дети 2–11 лет – 8 или 400 мг/сут в 2 приема, старше 12 лет и взрослые – 4 или 400 мг/сут).

Таким образом, назначение данных противогрибковых препаратов требует достаточно тщательного подбора схем, учитывая все вышеприведенные особенности метаболизма данных лекарственных средств. Особенно важно грамотно соотносить терапию пероральными триазолами с таким дорогостоящим лечением больных МВ, как прием препаратов Ivacaftor и Lumacaftor (возможно отменить или снизить дозу противогрибковых средств, чтобы избежать ингибирования метаболизма таргетной терапии), так как фармакокинетика у пациентов с МВ значительно отличается от больных с другими нозологиями [37].

Ингаляционные противогрибковые препараты, такие как амфотерицин В, обычно используются, когда ответ на стандартную терапию недостаточно полный. В настоящее время проведено несколько небольших исследований, показывающих хороший клинический эффект у пациентов с МВ и АБЛА (более быстрый выход в ремиссию при совместном применении системных ГКС и ингаляционного амфотерицина) [38, 39].

Биологическая терапия – препарат омализумаб (гуманизированное анти-IgE моноклональное антитело) в свое время привлек к себе большое внимание как снижающий частоту обострений АБЛА. При его применении также снижалась общая сенсибилизация организма – отмечалась нормализация показателей IgE общего и специфических, и основной эффект – снижение потребности в терапии системными ГКС [40–42]. Обзор Cochrane (Cochrane System Review) пришел к выводу, что использование омализумаба у пациентов с МВ и АБЛА не может быть однозначно рекомендовано, учитывая отсутствие подтвержденных данных из рандомизированных контролируемых исследований [43].

Контроль эффективности проводимой терапии: рекомендуется повторять рентгенографию органов грудной клетки и/или КТ после 4–8 недель лечения для оценки динамики исчезновения инфильтративных теней; также рекомендуется проведение контрольной спирометрии. Контроль серологических показателей, в частности определение общего IgE в сыворотке крови, рекомендуется проводить каждые 6–8 недель после начала терапии системными ГКС, и, желательно, каждые 8 недель в течение года от начала терапии, хотя показатели IgE редко нормализуются полностью и соответствуют референсным значениям, даже на фоне успешно проводимого лечения [44]. Определенные проблемы эффективности лечения создает наличие природной и приобретенной резистентности мицелиальных грибов к триазолам, что диктует необходимость определения чувствительности *Aspergillus* к противогрибковым препаратам до начала терапии и в процессе лечения.

#### **Профилактика инфицирования грибами *Aspergillus fumigatus***

Больные МВ должны избегать мест, где проводятся строительные, ремонтные и садоводческие работы, не контактировать с почвой и продуктами, загрязненными землей. Желательно не держать в домашних условиях комнатные растения в горшках; следить за отсутствием плесневых грибков на кафеле в ванной, душевой, раковине и на зубных щетках (*Aspergillus niger*). Бассейны, аквапарки, бани тоже могут являться источником наличия грибковой и, как известно, грамотрицательной неферментирующей флоры. Грибы *Aspergillus fumigatus* могут содержаться в кукурузе, орехах (особенно в грецких), семенах, зерне; ни в коем случае не рекомендуется использовать в пищу подгнившие и заплесневевшие овощи, ягоды, фрукты [45].

#### **Хронический легочный аспергиллез, классификация различных форм, инвазивный легочный аспергиллез**

Спектр заболеваний, связанных с *Aspergillus sp.* при МВ, не ограничивается АБЛА и включает в себя также такие нозологические формы, как ХЛА с многообразием клинико-рентгенологических форм и ИАЛ.

Исследование С.А. Красовского, Ю.В. Борзовой и соавт., проведенное на 219 взрослых больных с МВ в 2016–2017 гг. в условиях ГКБ им. Д.Д. Плетнева (г. Москва), показало, что ХЛА встречается чаще, чем АБЛА (течение ХЛА было диагностировано у 21 больного МВ (9,6%), АБЛА – всего лишь у 4 пациентов (1,8%)) [46]. Необходимо отметить, что, по данным Регистра РФ за 2015 г., медиана возраста пациентов с МВ составляет 9,7 лет (М 12,1±9,5), процент пациентов старше 18 лет – 24,5% (от 2877 человек). Это создает наглядное представление о том, что «взрослый пациент с МВ» представляет собой категорию лиц юношеского возраста. Приведенные данные по высокой встречаемости ХЛА в российской популяции больных МВ впол-

не корректно экстраполировать на педиатрическую категорию пациентов.

При постановке диагноза ХЛА у больных с МВ используют критерии, разработанные в 2015 г. Европейским респираторным обществом [50]. К сожалению, данные критерии не специализированы и не адаптированы под педиатрических больных МВ, поэтому можно говорить о том, что в настоящее время, не существует специфических, стандартизированных критериев диагностики и лечения ХЛА у данной категории пациентов.

Хронический аспергиллез легких или ХЛА (Chronic Pulmonary Aspergillosis) – это редко диагностируемое и тяжелое заболевание легких, осложняющее многие другие респираторные заболевания. Наиболее распространенной формой ХЛА является хронический кавернозный легочный аспергиллез (chronic cavitary pulmonary aspergillosis) [47, 48], который при отсутствии адекватного лечения может прогрессировать до хронического фиброзирующего легочного аспергиллеза (chronic fibrosing pulmonary aspergillosis) [48]. Менее распространенные формы заболевания – узлы, вызванные грибами *Aspergillus*, одиночная аспергиллема. Все эти клинические формы обнаруживаются у иммунокомпрометированных пациентов, с предшествующим или текущим заболеванием легких. Подострый ИАЛ (Subacute invasive pulmonary aspergillosis), ранее называемый хроническим некротизирующим легочным аспергиллезом (chronic necrotising pulmonary aspergillosis), представляет собой прогрессирующую инфекцию (длительностью <3 месяцев), обычно встречающуюся у пациентов с умеренным иммунодефицитом, у пациентов с сахарным диабетом, белково-энергетической недостаточностью, длительным приемом кортикостероидов или других иммуносупрессантов, хронической обструктивной болезнью легких, системной дисплазией соединительной ткани, после курсов лучевой терапии, нетуберкулезной микобактериальной инфекцией или ВИЧ-инфекцией [49].

Клиническими признаками ХЛА чаще всего являются неспецифические симптомы, не позволяющие сразу заподозрить течение грибковой инфекции и зачастую настораживающие в плане течения различных форм туберкулеза легких: прогрессирующее снижение легочной функции и сатурации кислорода, потеря в весе, астенизация больного, прогрессирующее снижение толерантности к физическим нагрузкам, хронический мало- и непродуктивный кашель, нарастание признаков дыхательной недостаточности (одышка), повышение температуры тела до фебрильных цифр (лихорадка неправильного типа, интермиттирующая), появление эпизодов кровохарканья. Также стоит обратить внимание на типичное отсутствие или неполный ответ на 2–4-недельный курс стандартной антибактериальной терапии.

В клинической практике, несмотря на достаточно четко очерченные критерии диагностики



каждой из форм ХЛА, нередко встречается сочетание нескольких нозологических форм аспергиллезной инфекции легких. Например, аспергиллемы узлов аспергилл с уже формирующимся, или сформированным хроническим фиброзирующим легочным аспергиллезом. Особенно актуально наличие перекрестных форм (overlap) у категории пациентов с МВ, легочными формами туберкулеза (см. рисунок).

*Диагностика хронического легочного аспергиллеза*

Диагноз ХЛА требует наличия следующих критериев в течение не менее 3 месяцев [50]: одна или несколько полостей, с/или без присутствия грибкового шара, или узлов на рентгенографии и КТ органов грудной клетки; микробиологическое подтверждение инфицирования грибами *Aspergillus* (микроскопия мокроты или культуральное исследование биоптата); иммунный ответ на *Aspergillus spp.* (выявление антител к аспергиллам, серологическая диагностика с определением специфических IgE, IgG-опосредованных антител к аспергиллам). При этом важно исключение альтернативных диагнозов – проведение тщательной дифференциальной диагностики.

Если по результатам КТ, рентгенодиагностики визуализируется грибковый шар, то для подтверждения аспергиллезной этиологии требуется только проведение серологической диагностики – определение специфических антител IgG к *Aspergillus*, выявляемые в >90% случаев. Считается, что определение специфических антител к *Aspergillus* является ключевым моментом диагностики ХЛА [51, 52].

Наличие анти-*Aspergillus* антител позволяет различать инфицированных и колонизированных пациентов с положительным прогностическим значением в 100% случаев в сторону обнаружения инфекции. Уровень титра антител, как правило, не имеет строгой корреляции с тяжестью заболевания, хотя очень высокие титры все же чаще встречаются у пациентов с аспергиллезом [53]. Титры уменьшаются обычно медленно, на фоне успешной терапии, но редко входят в референсные значения, если только применяется непрерывная терапия в течение нескольких



лет. Резко возрастающий титр антител обычно является признаком неудачной терапии или рецидива заболевания, но для проведения эскалации схем лечения необходимо повторное серологическое обследование для исключения лабораторных ошибок.

Стоит отметить, что в педиатрической практике, серологическая диагностика также актуальна, как и у взрослых больных МВ, исключением являются дети с транзиторными гипогаммаглобулинемиями, дефицитами отдельных классов и субклассов иммуноглобулинов. Тем не менее, для постановки диагноза ХЛА необходимо проведение нескольких методов лабораторной диагностики, предпочтительно подтвердить диагноз высевом микромицет в мокроте, совместно с определением специфических антител к аспергиллам в сыворотке крови.

К другим методам диагностики хронической аспергиллезной инфекции относятся определение антигена *Aspergillus*, галактоманна в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и сыворотке крови. Также используется определение ДНК *Aspergillus* в респираторной жидкости, проведение чрескожной или эксцизионной биопсии, подтверждающей наличие грибковых гиф на микроскопии, или рост мицелиальных грибов на культурах. Если гифы прорастают в паренхиму легких, устанавливают диагноз «острый или подострый инвазивный аспергиллез». Обнаружение аспергилл в мокроте культуральным методом или ПЦР-диагностикой подтверждает диагноз, но недостаточно для постановки ХЛА. Чувствительность и специфичность определения галактоманна *Aspergillus antigen* (GM) в БАЛ составляет соответственно 77,2 и 77%, а в венозной сыворотке – 66,7 и 63,5% соответственно [54, 55]. При ИЛА, в процессе рутинной диагностики, могут наблюдаться изменения периферической крови в виде нейтропении ( $<0,5/10^9/л$ ), лимфопении ( $<1/10^9/л$ ). Важно отметить, что у детей с субкомпенсированными формами МВ-ассоциированного цирроза печени с синдромом гиперспленизма и опосредованной вторичной цитопенией (нейтропенией в частности) существует высокий риск инфицирования грибами рода *Aspergillus fumigatus*, учитывая вторичную супрессию клеточного звена иммунитета (недостаточность нейтрофильно-макрофагального звена, необходимого для борьбы с грибковыми антигенами).

Дифференциальный диагноз различных форм ХЛА проводят с микотическим поражением легких другой этиологии, туберкулезными и нетуберкулезными микобактериозами (при этом подтверждение микобактериальной инфекции не исключает течение ХЛА), некротизирующим раком легких, инфарктом легких, васкулитами, ревматоидными узелками и другими нозологиями.

**Рентгенологические и КТ-признаки ХЛА.** ХЛА, чаще всего развивается в бронхах, легоч-

ной паренхиме, или, реже, плевральной полости; вызывает образование полостей или узелков и редко альвеолярную консолидацию. Развитие ХЛА нередко происходит на фоне течения туберкулезной инфекции, инфекции, вызванной нетуберкулезными микобактериями, или АБЛА [56]. Отличительными признаками ХЛА являются новые и/или увеличивающиеся в размерах полости с толстыми стенками; при хронических заболеваниях легких – с образованием внутриполостного грибкового шара или без него, часто с утолщением плевры и выраженной паренхиматозной деструкцией и/или фиброзом [57]. Связанное с течением аспергиллезной инфекции расширение бронхиальных или небронхиальных системных артерий и, реже, псевдоаневризмы сосудов могут приводить иногда к фатальному легочному кровотечению. Аспергиллема обычно развивается после колонизации грибами полости легкого или бронхоэктазов и является поздним проявлением ХЛА [57]. Она обычно представляет собой гомогенную круглую или овальную внутриполостную массу, частично окруженную серпом воздуха – симптомом «серп воздуха», меняющим положение при повороте пациента [58, 59]. Узлы, сформированные грибами *Aspergillus*, очень похожи по внешнему виду на злокачественные узлы [60, 61], вызванные нетуберкулезными микобактериями, актиномикоз, а также напоминают ревматоидные узлы [62, 63]. У пациентов с ИЛА, который крайне редко встречается при МВ, обычно поражение легочной ткани начинается в верхней доле. В течение нескольких дней или недель наблюдается образование одной или нескольких консолидированных областей [64]. Иногда диагностической особенностью является полость с тонкими стенками, которая расширяется в течение 1–3 месяцев. Часто возникает утолщение листков плевры или образование грибковых шариков, а также возможно возникновение пневмоторакса и плеврального выпота. Можно увидеть симптом «серп воздуха» – вероятный признак развития некроза, что свидетельствует об ухудшении процесса [64].

Характерные рентгенологические признаки совместно с другими критериями для каждой из форм ХЛА, приведены в табл. 8.

#### *Терапия хронического легочного аспергиллеза*

При ХЛА рекомендуется использовать долгосрочную пероральную противогрибковую терапию для улучшения общего состояния пациента, купирования респираторных симптомов, гемофтиза (при наличии) и предотвращения прогрессирования легочного фиброза (табл. 9). Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации триазолов в сыворотке крови, оценки взаимодействия с другими лекарственными средствами и возможной токсичности. Считается, что терапия пероральным итраконазолом может оказаться эффективной в профилактике и лечении жизнеугрожающего кровохарканья [65, 66].

**Критерии диагностики различных форм ХЛА  
(2015, European Respiratory Society, D. Denning et al.) [50]**

| Нозологическая форма                                | Определение  |
|---|--|
| Простая аспергиллема                                | Одиночная легочная полость, содержащая грибковый шар, с серологическим или микробиологическим подтверждением <i>Aspergillus spp.</i> У лиц без иммунодефицитных состояний, с незначительными клиническими симптомами или отсутствием их; отсутствием прогрессирования рентгенологической картины по меньшей мере в течение 3 месяцев наблюдения  |
| Хронический кавернозный легочный аспергиллез (ХКЛА) | Одна или несколько легочных полостей (с тонкой или толстой стенкой), возможно, содержащие одну или несколько аспергиллем или нерегулярный внутриволокнистый материал, с серологическим или микробиологическим подтверждением <i>Aspergillus spp.</i> Со значительными легочными и/или системными симптомами и рентгенологической отрицательной динамикой (новые полости, увеличение внутриволокнистых инфильтратов или увеличение фиброза) в течение не менее 3 месяцев наблюдения                             |
| Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез      | Тяжелый прогрессирующий фиброз по крайней мере двух долей легких, осложняющий хронический кавернозный аспергиллез, что приводит к значительному ухудшению функции легких. Тяжелый фиброз одной доли с полостью просто называют ХКЛА, затрагивающим пораженную долю. Обычно фиброз проявляется в виде консолидации, но также часто визуализируются большие полости с окружающим фиброзом  |
| Узлы, вызванные грибами <i>Aspergillus</i>          | Один или несколько узелков, которые могут быть с или без симптома кавитации. Они могут имитировать туберкулез, карциному легких, другие виды микозов, и окончательный диагноз ставится по результатам гистологического исследования. Эндофитного роста не наблюдается, хотя часто развивается некроз узла  |
| Подострый инвазивный аспергиллез                    | Инвазивный аспергиллез обычно развивается у иммунокомпрометированных лиц в течение 1–3 месяцев с рентгенологической картиной, включающей: полости с грибковым содержимым, узелки, прогрессирующую консолидацию с образованием абсцесса. Биопсия подтверждает наличие гиф мицелиальных грибов при проникновении в легочную ткань, а микробиологические исследования отражают симптомы инвазивного аспергиллеза, в частности положительный антиген <i>Aspergillus galactomannan</i> в венозной крови (или в БАЛ) |

вориконазол и позаконазол также показали свою эффективность при лечении ХЛА [67]. По переносимости вориконазол занимает лидирующую позицию среди других препаратов триазолового ряда. Ответ на противогрибковую терапию, как правило, медленный. Начальная терапия производится пероральными триазолами продолжительностью 4–6 месяцев. Пациенты с ухудшением клинической картины на данном этапе терапии должны быть переведены на альтернативные схемы и варианты лечения. При минимальном ответе на терапию курс триазолов пролонгируется до 9 месяцев [68]. Ингаляционные или системные ГКС являются одним из основных факторов риска для развития ХЛА и ИЛА, особенно у иммунокомпрометированных лиц. Эти препараты повышают риск прогрессирования хронической грибковой инфекции. Без адекватной противогрибковой терапии ГКС-терапия ускоряет прогрессирование заболевания. Однако существует категория пациентов, получающих длительную гормональную терапию по жизненным показаниям. Это больные с аутоиммунными, системными заболеваниями, такими как саркоидоз, ревматоидный артрит, ХОБЛ, АБЛА, тяжелая атопическая гормонзависимая форма бронхиальной астмы. Нередко пациенты с МВ находятся в их числе, особенно если сопутствующим диагнозом является АБЛА. Соответственно, в каждом конкретном случае необходимо рассмо-

треть вопрос о постепенной отмене, изменении режима дозирования препарата или переходе на альтернирующий курс, совместно с пероральной противогрибковой терапией.

Альтернативная терапия (внутривенные 2-недельные курсы препаратами ряда эхинокандинов и амфотерицином В) может рассматриваться у пациентов с прогрессированием заболевания, при непереносимости антимикотических средств триазолового ряда или устойчивости к ним. Также возможен вариант поддержания ремиссии после длительного перорального лечения триазолами, проведение коротких курсов внутривенной противогрибковой терапии. Возможно применение липосомального амфотерицина В короткими курсами (средняя суточная доза 3 мг/кг; курс от 1 до 17 дней) (табл. 10).

Гемофтис (кровохарканье) может быть купирован с помощью приема ингибиторов фибринолиза (транексамовой кислоты), либо эмболизации бронхиальной артерии, что является достаточно сложно выполнимой рентгенологической хирургической методикой [69, 70]. Хирургическое иссечение простой аспергиллемы рекомендуется, если это технически возможно, тщательно оценив степень анестезиологического риска, и желателен с помощью видеуправляемых торакальных хирургических методик (VATS). Каждый конкретный клинический случай должен оцениваться индиви-

## Пероральная терапия триазолами пациентов с ХЛА [50]

| Препараты   | Уровень доказательности |
|---|-------------------------|
| Итраконазол 200 мг 2 раза в сут   | А II                    |
| Вориконазол 150–200 мг 2 раза в сут   | А II                    |
| Позаконазол 400 мг 2 раза в сут в виде суспензии или 300 мг 1 раз в сут в таблетках | В II                    |

Таблица 10

## Внутривенная альтернативная терапия для лечения ХЛА [50]

| Показания  | Рекомендованные дозировки             | Уровень доказательности |
|--|---------------------------------------|-------------------------|
| Пациенты с тяжелым и прогрессирующим течением ХЛА, а также больные с непереносимостью (идиосинক্রазией) азолов или доказанной резистентностью к данной группе препаратов | Микафунгин 150 мг/сут                 | В II                    |
|  | Амфотерицин В 0,7–1 мг/сут            | С III                   |
|  | Липосомальный амфотерицин 3 мг/кг/сут | В IIa                   |
|  | Каспофунгин 50–70 мг/сут              | С IIa                   |

дуально, учитывая переносимость пациентом лекарств, стоимость терапии, приверженность к лечению, динамику состояния, показатели спирометрии (оценка вентиляционной функции легких). Ключевыми целями терапии является профилактика кровохарканья и прогрессирования дальнейшего фиброза легких.

Существуют единичные клинические наблюдения больных МВ с наличием overlap-синдрома (перекрестной формы) – сочетанием признаков ХЛА и АБЛА одновременно. Он характеризуется наличием высоких титров и специфических IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*, неоднозначной рентгенологической и КТ-картиной легких (сочетание пневмофиброза, бронхоэктазов, инфильтративных теней, узелков) [71]. Данная категория пациентов требует особенно тщательного выбора линии терапии, взвешенного назначения комбинированной противогрибковой и системной ГКС-терапии.






### Заключение

В завершении приведенного литературного обзора важно отметить трудности диагностики той или иной формы хронической грибковой инфекции. Необходимо учитывать наличие определенных особенностей у категории пациентов с хроническими заболеваниями легких (МВ, ХОБЛ, бронхиальная астма, туберкулез

легочная форма), обращать внимание на встречаемость перекрестных форм аспергиллезной инфекции, учитывать тонкости в определении тактики и длительности лечения, принимая во внимание достаточно высокую токсичность противогрибковых препаратов и несочетаемость с лекарственными средствами других групп. Особенно важны своевременная диагностика и лечение различных форм аспергиллеза в педиатрической практике, что может предотвратить, тем самым, развитие фатальных осложнений (гемофтиз, быстрое прогрессирование пневмофиброза, развитие пневмоторакса и др.).

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

**Благодарность:** коллектив авторов выражает благодарность за помощь рецензентов в дополнении рукописи, неоценимом вкладе в понимании определенных авторских недоработок, погрешностей и указаний на современные, недавно вышедшие, литературные данные по диагностике и лечению аспергиллеза легких.

Goryainova A.V.  0000-0002-8302-1207  
 Kashirskaya N.Yu.  0000-0003-0503-6371  
 Shumilov P.V.  0000-0002-9567-6761  
 Polikarpova S.V.  0000-0003-3201-0804  
 Semykin S.Yu.  0000-0003-1419-6756

### Литература

1. Bains SN, Judson MA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin. Chest. Med. 2012; 33: 265–281.
2. Tunnicliffe G, Schomberg L, Walsh S, Tinwell B, Harrison T, Chua F. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis. Respir. Med. 2013; 107: 1113–1123.
3. Andrew M Jones, Alex Horsley, David W. Denning. What is the importance of classifying Aspergillus disease in cystic fibrosis patients? Expert Review of Respiratory Medicine. 2014; 8 (4): 389–392.
4. Paris S, Boisvieux-Ulrich E, Cre B. Internalization of Aspergillus fumigatus conidia by epithelial and endothelial cells. Infection and Immunity. 1997; 65: 1510–1514.
5. Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. Infect. Immun. 1999; 67: 3703–3713.
6. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic

fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur. Respir. J. 2000; 16: 464–471.

7. Skov M, McKay K, Koch C, Cooper PJ. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis in an area with a high frequency of atopy. Respir. Med. 2005; 99: 887–893.
8. Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Сулова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., Спиридонова В.А., Степаненко Т.С., Орлов А.В., Клишко Н.Н. Микозы у больных муковисцидозом. Сборник тезисов всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения». СПб., 2017: 38–40.
9. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 г. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2016: 72.
10. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA. Allergic bronchopulmonary

aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin. Infect. Dis. 2003; 37 (Suppl. 3): S225–S264.

11. *Bargon J, Dauletbayev N, Kohler B, Wolf M, Posselt HG, Wagner TO.* Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of *Aspergillus* colonization in adult cystic fibrosis patients. Respir. Med. 1999; 93: 835–838.

12. *Ritz N, Ammann RA, Casaulta AC, SchoeniAffolter F, Schoeni MH.* Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. Eur. J. Pediatr. 2005; 164: 577–582.

13. *Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, Ephros M, Blau H.* Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. Eur. Respir. J. 2005; 25: 324–328.

14. *Усачева М.В., Красовский С.А.* Антифунгальный эффект микроорганизмов *Burkholderia cerasia complex* у взрослых больных муковисцидозом. Тезисы XIII Национального конгресса «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза». Сергиев Посад, 2017.

15. *Chauhan B, Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, Bellone CJ.* T cell subsets, epitope mapping, and HLA-restriction in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Journal of Clinical Investigation. 1996; 97: 2324–2331.

16. *Miller PW, Hamosh A, Macek M.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. American Journal of Human Genetics. 1996; 59: 45–51.

17. *Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, Moss R, Denning DW.* ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin. Exp. Allergy. 2013; 43: 850–873.

18. *Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014; 2: 703–708.

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

20. *Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, Delgado L.* Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: A systematic review. Clin. Exp. Allergy. 2014; 44: 1210–1227.

21. *Mahdavinia M, Grammer LC.* Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review and update. Ther. Adv. Respir. Dis. 2012; 6: 173–187.

22. *Tillie-Leblond I, Tonnel AB.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy. 2005; 60: 1004–1013.

23. *Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, Singh Sehgal I, Garg M, Saikia B, Behera D, Chakrabarti A.* A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. Eur. Respir. J. 2016; 47: 490–498.

24. *Elphick HE, Southern KW.* Treatments to fight fungal infections which cause allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Published: Cochrane Database 7 November, 2016.

25. *Stark JE.* Allergic pulmonary aspergillosis successfully treated with inhalations of nystatin. Report of a case. Dis. Chest. 1967; 51: 96–99.

26. *Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, Moss R, Denning DW.* ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin. Exp. Allergy. 2013; 43: 850–873.

27. *Stevens DS, Moss R, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody A, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: S225–S264.

28. *Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ.* Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; 3: CD001108.

29. *Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, Delgado L.* Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: A systematic review. Clin. Exp. Allergy. 2014; 44: 1210–1227.

30. *Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, Bamberger DM, Weinmann AJ, Tuazon CU, Judson MA.* A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 756–762.

31. *Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boye MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, Simpson JL, McElduff P, Gibson PG.* Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 952–957.

32. *Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, Francis J, Rosenthal M, Balfour-Lynn I.* Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2005; 4: 215–220.

33. *Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB.* Voriconazole. Clin. Ther. 2003; 25: 1321–1381.

34. *Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, Francis J, Rosenthal M, Balfour-Lynn I.* Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2005; 4: 215–220.

35. *Clancy CJ, Nguyen MH.* Long-term voriconazole and skin cancer: Is there cause for concern? Curr. Infect. Dis. Rep. 2011; 13: 536–543.

36. *Cheng MP, Paquette K, Lands LC, Ovetchkine P, Theoret Y, Quach C.* Voriconazole inhibition of vitamin A metabolism: Are adverse events increased in cystic fibrosis patients? Pediatr. Pulmonol. 2010; 45: 661–666.

37. *Harrison MJ, Ronan NJ, Khan KA, O'Callaghan G, Murphy DM, Plant BJ.* Ivacaftor therapy in siblings with cystic fibrosis—the potential implications of Itraconazole in dosage and efficacy. Pulm. Pharmacol. Ther. 2015; 31: 49–50.

38. *Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K.* Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Int. J. Pediatr. 2010; 2010: 376287.

39. *Ram B, Aggarwal AN, Dhooria S, Sehgal IS, Garg M, Behera D, Chakrabarti A, Agarwal R.* A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Asthma. 2016; 53: 517–524.

40. *Zirbes JM, Milla CE.* Steroid-sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2008; 43: 607–610.

41. *Wong R, Wong M, Robinson PD, Fitzgerald DA.* Omalizumab in the management of steroid dependent allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) complicating cystic fibrosis. Paediatr. Respir. Rev. 2013; 14: 22–24.

42. *Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE.* Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015; 3: 192–199.

43. *Jat KR, Walia DK, Khairwa A.* Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 11: CD010288.

44. *Mahdavinia M, Grammer LC.* Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review and update. Ther. Adv. Respir. Dis. 2012; 6: 173–187.

45. *Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R.* Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1999; 28: 321–328.

46. *Красовский С.А. Борзова Ю.В. Усачева М.В. Амелина Е.Л.* Аспергиллез и его серологические маркеры у взрослых больных с муковисцидозом. Тезисы XIII Национального конгресса «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза». Сергиев Посад, 2017.

47. *Dai Z, Zhao H, Cai S.* Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects. Respirology. 2013; 18: 323–331.

48. *Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R.* Chronic cavity and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin. Infect. Dis. 2003; 37 (Suppl. 3): S265–S280.

49. *Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD.* Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. Medicine. 1982; 61: 109–124.

50. ERS and ESCMID guideline for the management of chronic pulmonary aspergillosis released. Eur. Respir. J. 2015.

51. *Agarwal R, Garg M, Aggarwal AN.* Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): long-term outcomes. Respir. Med. 2012; 106: 942–947.

52. *Brouwer J.* Detection of antibodies against *Aspergillus fumigatus*: comparison between double immunodiffusion, ELISA and immunoblot analysis. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1988; 85: 244–249.

53. *Longbottom JL, Pepys J, Clive FT.* Diagnostic precipitin test in *Aspergillus* pulmonary mycetoma. Lancet. 1964; 1: 588–589.

54. *Shin B, Koh W-J, Jeong B-H.* Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. J. Infect. 2014; 68: 494–499.

55. *Izumikawa K, Yamamoto Y, Mihara T.* Bronchoalveolar

lavage galactomannan for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2012; 50: 811–817.

56. *Smith NL, Denning DW.* Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 865–872.

57. *Patterson KC, Strek ME.* Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014; 146: 1358–1368.

58. *Kosmidis C, Denning DW.* The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015; 70: 270–277.

59. *Franquet T, Müller NL, Giménez A.* Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics.* 2001; 21: 825–837.

60. *Soubani AO, Chandrasekar PH.* The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002; 121: 1988–1999.

61. *Yoon SH, Park CM, Goo JM.* Pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients without air-menisiscus sign and underlying lung disease: CT findings and histopathologic features. *Acta Radiol.* 2011; 52: 756–761.

62. *Lim J, Lyu J, Choi C-M.* Non-tuberculous mycobacterial diseases presenting as solitary pulmonary nodules. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2010; 14: 1635–1640.

63. *Baik JJ, Lee GL, Yoo CG.* Pulmonary actinomycosis in Korea. *Respirology.* 1999; 4: 31–35.

64. *Gefter TR, Weingrad WB, Epstein DM.* «Semi-invasive» pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. *Radiology.* 1981; 140: 313–321.

65. *Judson MA, Stevens DA.* The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2001; 2: 1375–1377.

66. *Agarwal R, Vishwanath G, Aggarwal AN.* Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. *Mycoses.* 2013; 56: 559–570.

67. *Cadranel J, Philippe B, Hennequin C.* Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31: 3231–3239.

68. *Camuset J, Nunes H, Dombret M-C.* Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest.* 2007; 131: 1435–1441.

69. *Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA.* Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD008711.

70. *Moen CA, Burrell A, Dunning J.* Does tranexamic acid stop haemoptysis? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17: 991–994.

71. *Li L, Jiang Z, Shao C.* Pulmonary Aspergillus Overlap Syndromes. *Mycopathologia.* 2017; 183 (2): 431–438.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-130-140

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-130-140>

Ю.А. Родина, Г.Н. Терещенко, Д.С. Абрамов, А.Ю. Щербина

## ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (ИЛБЛ) является частым и тяжелым осложнением первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС). ИЛБЛ включает в себя различные патоморфологические формы, такие как фолликулярный бронхолит, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, нодулярная лимфоидная гиперплазия. При ПИДС ИЛБЛ обусловлена иммунной дисрегуляцией с формированием патологической гиперплазии бронхоассоциированной лимфоидной ткани, приводящей к прогрессивной потере функции легких. Несмотря на актуальность данной проблемы, до сих пор нет единых стандартов диагностики и лечения ИЛБЛ как у детей, так и у взрослых с ПИДС. Клинический подход к диагностике и лечению ИЛБЛ основывается на тесной междисциплинарной работе клиницистов, рентгенологов, гистологов. Эффективная таргетная терапия ИЛБЛ зависит от понимания клеточных дефектов при различных формах ПИДС. В статье приведен обзор литературных и собственных данных, включая патогенетические, клинические, лабораторные, патоморфологические особенности ИЛБЛ у пациентов с ПИДС.

**Ключевые слова:** интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких, первичный иммунодефицит, компьютерная томография, гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани, иммунная дисрегуляция.

### Контактная информация:

**Родина Юлия Александровна** – врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
**Тел.:** (495) 287-65-70, доб. 6291,  
**E-mail:** rodina.julija@rambler.ru  
 Статья поступила 8.02.18, принята к печати 6.06.18.

### Contact Information:

**Rodina Yulia Aleksandrovna** – allergologist-immunologist at Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
**Address:** Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1  
**Tel.:** (495) 287-65-70, доб. 6291,  
**E-mail:** rodina.julija@rambler.ru  
 Received on Feb. 8, 2018, submitted for publication on Jun. 6, 2018.