

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ



Я.И. Козлова, Н.Ю. Васильев, Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова,
О.В. Аак, А.В. Соболев, Н.В. Васильева

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Введение. Аллергия на микроскопические грибы (микроспиды), которые способны колонизировать дыхательные пути, ассоциирована с эозинофильным эндотипом воспаления и тяжелым течением заболевания. Среди отличительных признаков микогенной аллергии эксперты выделяют фиксированную обструкцию дыхательных путей, бронхоэктазы и фиброз. В настоящее время предложен термин «аллергическое грибковое заболевание дыхательных путей» (АГЗДП), объединяющий различные клинические фенотипы, в основе патогенеза которых лежит IgE-опосредованная аллергическая реакция на колонизирующие дыхательные пути грибковые споры. Согласно данному подходу в группу АГЗДП входят тяжелая бронхиальная астма (БА) с микогенной сенсibilizацией и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Перспективным направлением в лечении АГЗДП является применение генно-инженерных биологических препаратов, направленных против T-2 воспаления. Целью данного исследования была оценка распространенности сенсibilizации к *Aspergillus* spp. и АБЛА у пациентов с БА. **Материалы и методы.** Ретроспективное одноцентровое регистровое исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. В исследование включили 523 пациента с БА различной степени тяжести. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни общего и специфических IgE к аэроаллергенам, включая *Aspergillus* spp. Диагноз бронхиальной астмы устанавливали в соответствии с рекомендациями рабочей группы GINA и Клиническими рекомендациями Минздрава РФ, микогенную сенсibilizацию и АБЛА — в соответствии с рекомендациями рабочей группы ISHAM. **Результаты.** В ходе обследования пациентов с БА сенсibilizацию к *Aspergillus* spp. зарегистрировали у 16,6%, тяжелую БА с сенсibilizацией к *Aspergillus* spp. — у 7,4%, АБЛА — у 6,1%. У пациентов с аллергической БА распространенность сенсibilizации к *Aspergillus* spp. составила 22%, тяжелой БА с сенсibilizацией к *Aspergillus* spp. — 10,1%, АБЛА — 8,1%. Среди больных АБЛА преобладали женщины (64%) от 40 лет и старше. Основными клиническими проявлениями АБЛА были кашель (96%) и одышка (76%), рентгенологическими изменениями на КТ — бронхоэктазы (72%). **Заключение.** Выявлена высокая распространенность сенсibilizации к *Aspergillus* spp. у пациентов с БА. Необходимо включение *Aspergillus* spp. в список тестируемых аллергенов при обследовании пациентов с хроническими заболеваниями легких для своевременного выявления АГЗДП и назначения адекватной противовоспалительной или антимикотической терапии.

Ключевые слова: аллергическое грибковое заболевание дыхательных путей, аллергический бронхолегочный аспергиллез, бронхиальная астма, микогенная сенсibilizация, *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp.

Адрес для переписки:

Козлова Яна Игоревна
194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28,
НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.
Тел.: +7 921 753-04-79.
E-mail: kozlova510@mail.ru

Contacts:

Yana I. Kozlova
194291, Russian Federation, St. Petersburg, Santiago-de-Cuba str., 1/28,
P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology.
Phone: +7 921 753-04-79.
E-mail: kozlova510@mail.ru

Для цитирования:

Козлова Я.И., Васильев Н.Ю., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е.,
Филиппова Л.В., Аак О.В., Соболев А.В., Васильева Н.В. Аллергические
грибковые заболевания дыхательных путей: анализ данных регистра
пациентов с бронхиальной астмой // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13,
№ 5. С. 947–956. doi: 10.15789/2220-7619-AFA-13305

Citation:

Kozlova Yu.I., Vasiliev N.Yu., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V.,
Aak O.V., Sobolev A.V., Vasilyeva N.V. Allergic fungal airway diseases:
analysis of data in asthma patient register // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 947–956.
doi: 10.15789/2220-7619-AFA-13305

© Козлова Я.И. и соавт., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-AFA-13305>

ALLERGIC FUNGAL AIRWAY DISEASES: ANALYSIS OF DATA IN ASTHMA PATIENT REGISTER

Kozlova Yu.I., Vasiliev N.Yu., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Aak O.V., Sobolev A.V., Vasilyeva N.V.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Introduction. Allergy to microscopic fungi (micromycetes), which can colonize the respiratory tract, is associated with an eosinophilic endotype of inflammation and severe disease course. Among the hallmarks of fungal allergy, experts identify fixed airways obstruction, bronchiectasis, and fibrosis. Currently, there has been proposed the term “allergic fungal airways disease” (AFAD), which combines various clinical phenotypes, which pathogenesis is based on IgE-mediated allergic reaction against fungal spores colonizing the respiratory tract. According to this approach, the AFAD group includes severe asthma with fungal sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). A promising direction in AFAD treatment implies the use of genetically engineered biological drugs against T-2 inflammation. The aim of the study was to evaluate the prevalence of *Aspergillus* spp. sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. **Materials and methods.** A retrospective single-center registry study was conducted in the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation. The study included 523 patients with asthma of varying severity. The level of total and specific blood serum IgE against aeroallergens, including *Aspergillus* spp., was analyzed by enzyme immunoassay. The diagnosis of asthma was established in accordance with the recommendations of the GINA working group and the Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, fungal sensitization and ABPA — in accordance with the recommendations of the ISHAM working group. **Results.** During the examination of patients with asthma, sensitization to *Aspergillus* spp. recorded in 16.6% cases, severe asthma with sensitization to *Aspergillus* spp. — in 7.4%, ABPA — in 6.1%. In patients with allergic asthma, the prevalence of sensitization to *Aspergillus* spp. was 22%, severe asthma with sensitization to *Aspergillus* spp. — 10.1%, ABPA — 8.1%. Among patients with ABPA, females (64%) aged 40 years and older prevailed. The major clinical manifestations of ABPA were presented as cough (96%) and shortness of breath (76%), CT scan radiological changes were in a form of bronchiectasis (72%). **Conclusion.** A high prevalence of sensitization to *Aspergillus* spp. in patients with asthma was found. It is necessary to include *Aspergillus* spp. into the list of tested allergens while examining patients with chronic lung diseases for timely detection of AFAD and prescription of proper anti-inflammatory or antimycotic therapy.

Key words: allergic fungal airways disease, allergic bronchopulmonary aspergillosis, asthma, fungal sensitization, *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp.

Введение

Микроскопические грибы (микромикеты) представляют отдельное царство живых существ. Благодаря огромному разнообразию и исключительной способности к выживанию в разных климатических условиях грибы распространены повсеместно. По экспертной оценке истинное количество микромикетов варьирует от 2,2 до 3,8 млн видов [16]. При определенных условиях, взаимодействуя с макроорганизмом, грибы могут быть не только инфекционными агентами, но и источником токсинов и аллергенов. Признано, что микогенная аллергия развивается у пациентов с различными хроническими заболеваниями легких: бронхиальная астма (БА) [26], хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [8, 12, 13], муковисцидоз и первичные бронхоэктазы [22, 23]. Патогенетические механизмы обусловлены преобладанием Т-2 иммунного ответа на грибковые споры, колонизирующие дыхательные пути, что приводит к выраженному эозинофильному воспалению с последующим образованием высоковязкой слизи. Реже данный эндотип может формироваться *de novo* без предварительного установленного фонового заболевания легких. Известно, что микогенная аллергия взаимосвязана с эозинофильными

пневмониями, фиксированной обструкцией дыхательных путей, бронхоэктазами и фиброзом [26]. Таким образом, все пациенты с IgE-сенсibilизацией к термотолерантным грибам, которые страдают БА или другими хроническими заболеваниями дыхательных путей, подвержены риску прогрессирующего поражения легких и поэтому должны находиться под наблюдением.

Учитывая комплексный подход к определению данной патологии, Catherine H. Pashley и Andrew J. Wardlaw предложили термин «аллергическое грибковое заболевание дыхательных путей» (АГЗДП) [28, 37]. Взаимосвязь между аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА), тяжелой БА с микогенной сенсibilизацией и АГЗДП представлена на рис. 1.

Вышеизложенные факты создают предпосылки для детального изучения распространенности сенсibilизации к *Aspergillus* spp., а также особенностей течения тяжелой БА с микогенной сенсibilизацией и АБЛА с целью своевременного выявления данных фенотипов АГЗДП и назначения адекватных терапевтических и профилактических мероприятий.

Цель настоящего исследования — оценить распространенность сенсibilизации к *Aspergillus* spp. и АБЛА у пациентов с БА.

Материалы и методы

Ретроспективное одноцентровое регистровое исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России). Были проанализированы данные анамнеза, результаты клинико-функционального и аллергологического обследования 523 пациентов с БА. Общие критерии включения пациентов в регистр: подтвержденный диагноз «бронхиальная астма», возраст 18 лет и старше.

Аллергологическое обследование включало определение уровней общего IgE (Полигност, Россия) и специфических IgE к наиболее распространенным аэроаллергенам (Алкор Био, Россия) методом иммуноферментного анализа.

Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирометрию методом выполнения петли «объем–поток» с компьютерной обработкой результатов исследования. Учитывали следующие показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно.

При подозрении на АБЛА выполняли дополнительное микологическое исследование респираторных биосубстратов (мокрота, бронхоальвеолярный смыв), определение уровней IgG к *Aspergillus fumigatus* (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и проводили компьютерную томогра-

фию (КТ) органов грудной клетки в режиме высокого разрешения. КТ-сканирование выполняли на томографе Aquilion-64 (Toshiba, Япония), в режиме высокого пространственного разрешения (костный алгоритм) толщиной среза 0,9 мм, питчем 1, напряжением на трубку 120 кВ с ограничением поля зрения (FOV) и построением мультипланарных реконструкций, проекций максимальной и минимальной интенсивностей (MIP, MinIP) на рабочей станции.

Диагноз, степень тяжести и уровень контроля над течением БА устанавливали в соответствии с рекомендациями рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma, updated, 2022) [32] и «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы Минздрава РФ» (сг.minzdrav.gov.ru). Для оценки контроля БА использовали русскоязычную версию опросника АСТ (Asthma Control Test), в которой сумма 25 баллов соответствует полному контролю, 20–24 — неполному контролю, 19 баллов и меньше — указывает на отсутствие контроля заболевания за последние 4 недели.

Микогенную сенсibilизацию и АБЛА устанавливали согласно рекомендациям рабочей группы ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology, 2013). Критериями микогенной сенсibilизации было выявление в сыворотке крови уровня специфического IgE к *Aspergillus* spp., соответствующего классу 1 и выше ($\geq 0,35$ МЕ/мл) [4].

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica 10 (StatSoft, США).

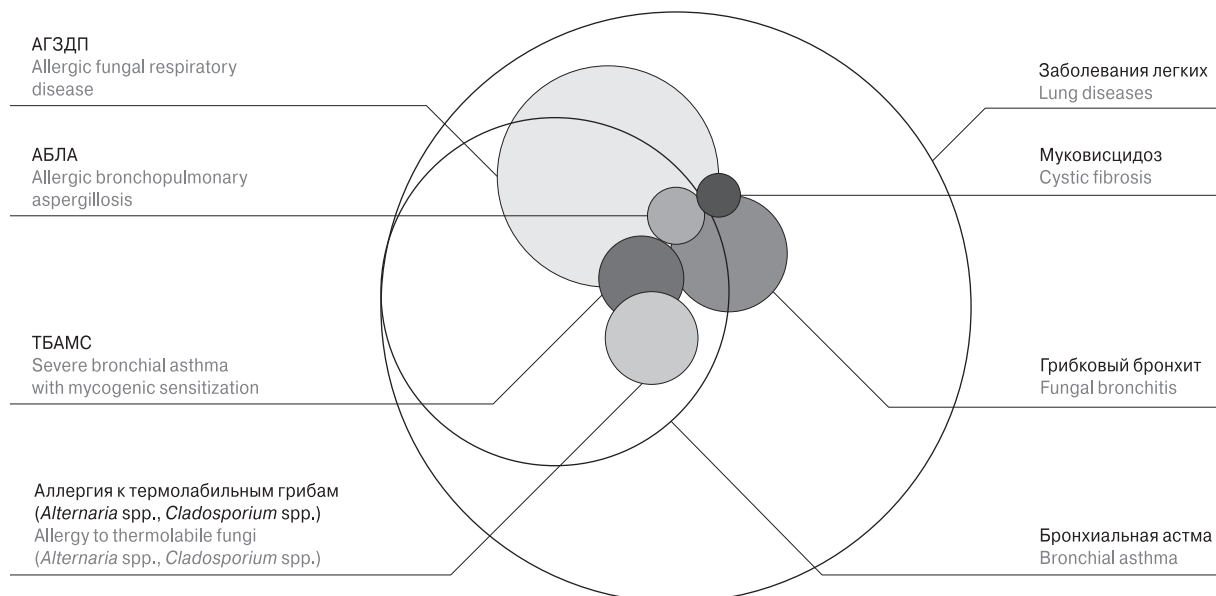


Рисунок 1. Взаимосвязь между фенотипами аллергических грибковых заболеваний дыхательных путей (адаптировано из Wardlaw A.J. и соавт., 2021)

Figure 1. Relationship between phenotypes of allergic fungal airway diseases (adapted from Wardlaw A.J. et al., 2021)

Результаты

В своей работе мы установили не только распространенность сенсибилизации к *Aspergillus* spp. у пациентов с БА в целом, но и оценили частоту тяжелой БА с сенсибилизацией к *Aspergillus* spp. и АБЛА.

В анализ включили результаты обследования 523 пациентов с БА, которые проходили стационарное или амбулаторное лечение в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Установили следующие формы БА: у 394 (75,4%) пациентов — аллергическую, у 114 (21,8%) — неаллергическую, у 15 (2,6%) — смешанную. Результаты международных и отечественных исследований также указывают на значительное преобладание аллергической БА, частота которой может варьировать от 40 до 80% в общей структуре заболевания [32, 39].

При аллергологическом обследовании на основании определения sIgE к наиболее значимым аэроаллергенам сенсибилизацию к *Aspergillus* spp. зарегистрировали у 87 пациентов, что составило 16,6% от общего количества пациентов с БА и 22,0% от количества пациентов с аллергической БА. Тяжелое течение БА с сенсибилизацией к *Aspergillus* spp. установили у 40 пациентов, возраст пациентов составил $51,2 \pm 15,1$, преобладали женщины — 29 (72,5%). Таким образом, частота тяжелой БА с сенсибилизацией к *Aspergillus* spp. составила 7,4% у пациентов с БА и 10,1% у пациентов с аллергической БА.

Анализ результатов заполнения АСТ-теста у пациентов с тяжелой БА в зависимости от наличия сенсибилизации к *Aspergillus* spp. выявил значимые различия. В группе больных тяжелой БА с сенсибилизацией к *Aspergillus* spp. итоговое количество баллов составило $12,6 \pm 4,0$

и было значимо ниже, чем в группе тяжелой БА без сенсибилизации к *Aspergillus* spp. ($16,9 \pm 5,0$, $p < 0,001$).

Диагноз АБЛА установили 32 пациентам, что составило 8,1% от количества пациентов с аллергической БА и 6,1% от общего количества включенных в анализ пациентов с БА. Клинические, иммунологические и рентгенологические характеристики оценили у 25 пациентов с АБЛА. Клинические характеристики пациентов с АБЛА представлены в табл. 1.

У всех пациентов с АБЛА, включенных нами в исследование, заболевание сформировалось на фоне атопической БА. Также у всех пациентов этой группы была отягощенная наследственность по атопии. Следует отметить, что 17 (53%) пациентов указывали на контакт с плесневыми грибами в жилых или производственных помещениях. Кроме того, анализ представленной медицинской документации (выписки из истории болезни, амбулаторные карты) выявил наличие в анамнезе пациентов с АБЛА большого количества перенесенных «пневмоний».

Важно отметить, что при подозрении на АБЛА у пациентов с БА необходимо обращать внимание на характерные клинические особенности. Несмотря на достаточный объем противовоспалительной базисной терапии БА, течение заболевания становится неконтролируемым. Пациенты предъявляют жалобы на периодические обострения 1–2 раза в месяц, сопровождающиеся приступами удушья, субфебрильной температурой и разнообразными клиническими симптомами (рис. 2).

В нашем регистре ведущим клиническим симптомом АБЛА был кашель, на который при поступлении предъявляли жалобы 24 (96%) пациента. По характеру кашель был малопродук-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АБЛА, n = 25

Table 1. Clinical characteristics of patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, n = 25

Показатели Parameters		Абсолютное значение Absolute value	Процент (%) Percent (%)
Возраст, годы (M±σ) Age, years (M±σ)		45±16	
Пол Gender	женщины women)	16	64
	мужчины men	9	36
Индекс массы тела, кг/м ² (M±σ) Body mass index, kg/m ² (M±σ)		25,4±4,2	
Отягощенная наследственность по астме Burdened with hereditary asthma		9	36
Продолжительность астмы, годы (M±σ) Duration of asthma, years (M±σ)		19,1±9,5	
Курение Smoking		10	40
Контакт с плесневыми грибами Fungal exposure		15	60

тивным, с отделением желто-коричневой мокроты. Три пациента отмечали в мокроте «коричневые включения».

Вторым по частоте встречаемости была одышка при физической нагрузке и в покое (76%), затем следовали боли в грудной клетке (28%). Боли носили приступообразный характер и наиболее часто локализовывались в правой половине грудной клетки. Субфебрильную температуру зарегистрировали у 12% пациентов. Жалобы на кровохарканье предъявляли 2 (8%) пациента.

В рутинной клинической практике врачам необходимо обращать внимание на появление вышеперечисленных жалоб у пациентов с БА. Именно эти клинические особенности течения заболевания могут свидетельствовать о развитии АБЛА и являются важной предпосылкой для углубленного обследования данной группы пациентов.

К известным лабораторным показателям, которые делают диагноз АБЛА у больных БА возможным или высоковероятным, относят, прежде всего, выявление sIgE к *Aspergillus* spp., повышенный уровень общего IgE и эозинофилию в периферической крови. Признано, что у больных АБЛА уровень общего IgE может достигать чрезвычайно высоких значений, отражая продолжительную аллергенную стимуляцию гуморального иммунного ответа. В ходе исследования в группе больных АБЛА уровни общего IgE и sIgE к *Aspergillus* spp. составили 1950,0 [1150; 2950] МЕ/мл и 2,20 [1,15; 7,13] МЕ/мл соответственно. Абсолютное количество эозинофилов было $0,52 [0,40; 0,96] \times 10^9/\text{л}$.

Выявление IgG к *Aspergillus fumigatus* в настоящее время рассматривают как дополнительный диагностический критерий АБЛА. В наблюдаемых нами случаях АБЛА повышение титра IgG

к *Aspergillus fumigatus* более 1:100 было установлено у 21 (84%) пациента, что может указывать на высокую степень колонизации бронхиального дерева грибами рода *Aspergillus*. Тем не менее выявление IgG к *Aspergillus* spp. не является специфичным для какой-либо формы аспергиллеза легких и может быть выявлено как при АБЛА, так и при хроническом аспергиллезе легких (ХАЛ).

Рост грибов рода *Aspergillus* при культуральном исследовании мокроты и смывов бронхоальвеолярного лаважа также является вспомогательным, но не диагностическим маркером АБЛА. Учитывая широкое распространение плесневых термотолерантных микромицетов в окружающей среде и их способность колонизировать дыхательные пути, *Aspergillus* spp. выявляют в респираторных биосубстратах пациентов и при других легочных заболеваниях [1]. Согласно данным нашего регистра рост *Aspergillus fumigatus* установили у 21 (84%), *Aspergillus niger* — у 4 (16%) пациентов.

Формирование и длительное течение АБЛА приводит к развитию таких изменений легких, как бронхоэктазы и фиброз. Поэтому важное место в подтверждении диагноза занимают рентгенологические методы исследования, из которых наиболее целесообразно использовать компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения.

Известно, что выявление бронхоэктазов у больных БА делает диагноз АБЛА высоковероятным. В анализируемых нами случаях бронхоэктазы также были наиболее распространенным рентгенологическим симптомом, который обнаружили у 18 (72%) пациентов. Кроме того установили централабулярные узлы, мукоидные пробки, инфильтраты (рис. 3). Характерные изменения на КТ органов грудной клетки у пациентов с АБЛА представлены на рис. 4.

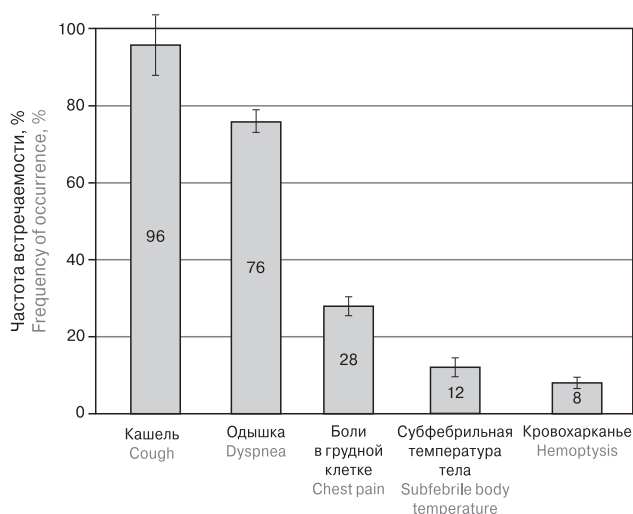


Рисунок 2. Клинические симптомы пациентов с АБЛА

Figure 2. Clinical symptoms of patients with ABPA

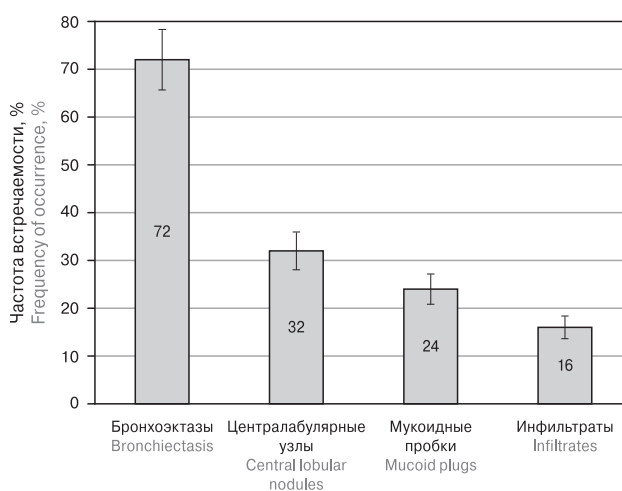


Рисунок 3. Рентгенологические изменения на КТ органов грудной клетки пациентов с АБЛА

Figure 3. Chest CT scan changes in patients with ABPA

Обсуждение

Вызывая заболевания у человека, грибы способны выступать в роли инфекционных и токсических агентов, а также сенсибилизировать макроорганизм. Развитие инфекции и аллергии наиболее значимы для пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, такими как БА [2], ХОБЛ [3, 4, 5] и бронхоэктазы [6, 7].

Грибы, которые играют роль в патогенезе БА, можно разделить на две группы. Первую группу составляют термотолерантные нитевидные грибы, которые размножаются при температуре человеческого тела и способны вызывать как инфекцию, так и аллергию. Наиболее значимыми термотолерантными микромицетами признаны *Aspergillus* spp. Кроме того выделяют группу термолабильных грибов (*Alternaria* spp. и *Cladosporium* spp.), которые не способны колонизировать дыхательные пути и могут быть только аэроаллергенами.

Следует отметить, что в настоящее время существует проблема терминологии и классификации заболеваний легких, связанных с грибами и микогенной аллергией, что в первую очередь обусловлено отсутствием единых диагностических критериев [35].

Термин «аллергический бронхолегочный аспергиллез/микоз (АБЛА/АБЛМ)» был введен с использованием набора критериев, которые были разработаны на основе анализа клинико-иммунологических показателей ограниченных групп пациентов [29]. Использование данного подхода позволяло выявлять АБЛА у пациентов с БА и муковисцидозом, но исключало проявления, возникающие при других заболеваниях дыхательных путей, таких как ХОБЛ и бронхоэктазы, а иногда и *de novo*. Таким образом, критерии включения в исследования грибковой аллергии варьировали в зависимости от взглядов исследователя.

В последнее время диагностические критерии АБЛА несколько раз были модифицированы. Опубликованы результаты ряда клинических исследований, в которые были включены достаточно масштабные когорты пациентов и определены различные биомаркеры гиперчувствительности к микроскопическим грибам [4, 6, 15, 21, 27, 30]. На основании полученных данных эксперты международного общества микологии человека и животных (ISHAM) предложили оптимизированные критерии АБЛА, которые на сегодняшний день наиболее часто используют врачи в рутинной практике [4]. Однако данный подход по-прежнему включает пороговое значение общего IgE в сыворотке крови > 1000 МЕ/мл, которое не всегда ассоциировано с соответствующими клиническими проявлениями.

Учитывая, что многие пациенты с тяжелым течением БА и сенсибилизацией к грибковым аллергенам не соответствуют критериям АБЛА, была выделена «тяжелая БА с микогенной сенсибилизацией» [11]. Denning D.W. и соавт. в 2006 г. предложили данный термин для описания БА с неконтролируемым течением, сенсибилизацией к антигенам грибов, отсутствием бронхоэктазов, скоплений слизи и уровнем общего IgE менее 1000 МЕ/мл. Однако это определение включает сенсибилизацию к целому ряду грибов, многие из которых вряд ли могут вызывать повреждение легких, поскольку не колонизируют дыхательные пути.

Современные работы, направленные на изучение взаимосвязей биомаркеров с клиническими исходами заболевания, свидетельствуют о значимом влиянии повышенного уровня sIgE к грибковым аллергенам на исходы астмы [38]. Это послужило основой для комплексного подхода к определению данного эндотипа заболевания дыхательных путей. В 2016 г. Catherine H. Pashley и Andrew J. Wardlaw предложили термин «аллергическое грибковое заболевание дыхательных

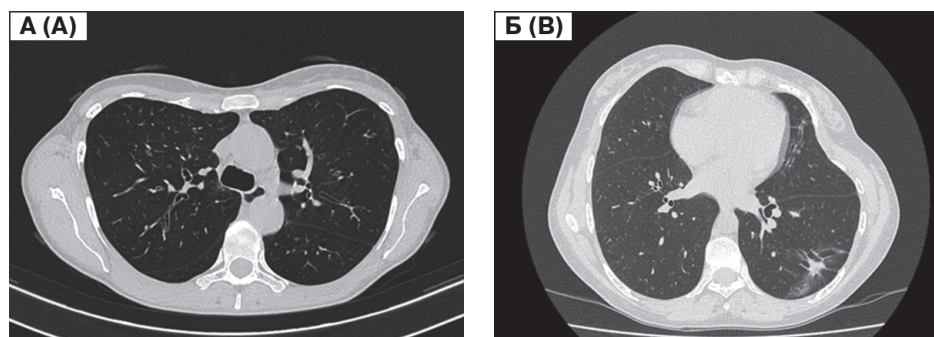


Рисунок 4. Инфильтраты и бронхоэктазы у пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом
Figure 4. Infiltrates and bronchiectasis in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis

Примечание. А — двусторонние бронхоэктазы, В — инфильтрат средней и нижней доли правого легкого с лучистыми контурами и бронхоэктазы, стенки бронхов утолщены — симптом «трамвайных рельс».

Note. А — bilateral bronchiectasis, В — infiltrate of the middle and lower lobe of the right lung with radiant contours and bronchiectasis, the bronchus walls are thickened — a symptom of “tram rails”.

путей» (АГЗДП), используя сочетание критериев: IgE-сенсibilизацию к колонизирующим дыхательные пути, термотолерантным, нитевидным грибам и клинико-функциональные признаки поражения дыхательных путей [28, 37].

Трудно оценить истинную распространенность АГЗДП при астме из-за отсутствия исследований, всесторонне оценивающих грибковую сенсibilизацию, определяемую при кожном тестировании (волдырь более 3 мм), либо ImmunoCAP (sIgE к грибковому аллергену $\geq 0,35$ МЕ/мл). Работы, посвященные микогенной сенсibilизации, на сегодняшний день неоднородны, включают пациентов с БА различной степени тяжести, результаты этих исследований противоречивы.

По данным различных авторов распространенность микогенной сенсibilизации варьирует от 3 до 10% среди населения в целом [18] и от 7 до 20% среди пациентов с БА. Многие исследователи отмечают, что распространенность гиперчувствительности к грибам значимо выше у пациентов с тяжелой БА и составляет от 35 до 75% [10].

Примечательно, что в одной из первых работ, посвященных микогенной аллергии, D.J. Hendrick и соавт. демонстрируют тяжелые обструктивные нарушения функции легких у пациентов с аспергилл-ассоциированной астмой [17]. Дальнейшие исследования в этой области подтвердили, что микогенная сенсibilизация связана с тяжелым течением заболевания, развитием опасных для жизни обострений, требующих госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии [9], увеличением смертности от астмы [25].

В современном клиническом исследовании J.G. Ken и соавт., опубликованном в 2017 г., которое включало многоэтническую азиатскую когорту больных тяжелой БА, распространенность сенсibilизации к *Aspergillus* spp. составила 11,7%. При этом именно сенсibilизация к *Aspergillus* spp., но не к другим аллергенам, была независимо связана с более низкой функцией легких и частыми обострениями [13].

Проведенное в Японии исследование клинико-функциональных характеристик 124 пациентов с тяжелой БА продемонстрировало, что частота микогенной сенсibilизации в этой группе составила 30% и была выше, чем сенсibilизация к аллергенам перхоти животных и насекомых [24].

Следует учитывать, что результаты исследований часто трудно сопоставимы и показывают сенсibilизацию к различным грибам. Многие авторы, включая авторов крупнейшего исследования распространенности микогенной сенсibilизации в Европе [41], определяли сенсibilизацию только к термотолерантным грибам, таким как *Alternaria alternata* и/или *Cladosporium herbarum*. Также необходимо учитывать вари-

абельность показателей в разных возрастных категориях пациентов. Так в педиатрических исследованиях, в которых преобладали дети с легкой астмой, наиболее распространенным микромицетом, вызывающим сенсibilизацию, была *Alternaria* spp. [20, 36]. По мере увеличения тяжести заболевания, а также у взрослых пациентов грибы *Aspergillus* spp. выступают основным источником аллергенов [33]. Однако в исследовании, проведенном в Китае, преобладал *Penicillium* spp. [40], а в Японии наиболее распространена сенсibilизация к *Candida* spp. [24, 31].

Интересно отметить, что в европейских исследованиях среди основных грибковых аллергенов в странах с умеренным климатом доминировал *Aspergillus* spp., в то время как в Техасе (США) в условиях влажного субтропического климата преобладала *Alternaria* spp., а в Токио (Япония) — другом влажном субтропическом климате — *Candida* spp. Насколько это связано с географическими различиями в воздействии грибов, а насколько с различиями в грибковых экстрактах, неизвестно.

В целом большинство исследователей обращают внимание на то, что у взрослых пациентов, даже в группах с преимущественно нетяжелым течением БА, *Aspergillus* spp. часто выступает в роли наиболее распространенного аллергена [7, 19], а пациенты с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. подвергаются более высокому риску прогрессирующего повреждения легких, чем те, кто сенсibilизирован к термотолерантным грибам [35].

В нашем исследовании мы оценили распространенность сенсibilизации к *Aspergillus* spp. как к наиболее значимому термотолерантному микромицету, а также частоту тяжелой БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. и АБЛА. В целом результаты анализа данных нашего регистра согласуются с международными исследованиями. ISHAM в 2011 г. сформировало рабочую группу «АБЛА у пациентов с БА» для обобщения результатов современных исследований и составления руководств по диагностике и лечению этого заболевания. Эксперты рабочей группы ISHAM включили в анализ данные по сенсibilизации *Aspergillus* spp. и АБЛА, опубликованные с 2000 г. Распространенность сенсibilизации к *Aspergillus* spp. среди пациентов с БА варьировала от 5,5 до 38,5%, а распространенность АБЛА составила от 2,5 до 22,3% с объединенной оценкой 8,4% [4].

У значительной доли больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. нашего регистра установили тяжелое течение заболевания. В предыдущих исследованиях мы показали, что сенсibilизация к *Aspergillus* spp., но не к другим аэроаллергенам, существенно ухудшает течение БА. У пациентов с сенсibilизацией к *A. fumigatus* зарегистрировали худшие показатели ОФВ₁ и результаты АСТ. Выявили отрицательную корреляционную связь между уровнями sIgE к *A. fumigatus* и показателем

ОФВ1, что свидетельствует о более выраженном воспалении и возможности формирования деструктивных изменений в легких. Также установили, что наличие сенсibilизации к *Aspergillus* spp. у больных БА значимо увеличивало количество обострений и количество госпитализаций по поводу БА в течение предшествующего года [2].

Лечение АГЗДП включает лечение основного заболевания в соответствии с ведущим клиническим фенотипом [14]. Учитывая признанное доминирование эозинофильного воспаления дыхательных путей при грибковой аллергии, краеугольным камнем терапии являются ингаляционные глюкокортикостероиды, помогающие контролировать обострения заболевания. В более тяжелых случаях для достижения контроля необходим прием системных глюкокортикостероидов (СГКС).

Побочные эффекты длительного использования СГКС, включая остеопороз и диабет, привели к поиску альтернативных вариантов лечения. Наиболее исследованными у данной категории пациентов являются противогрибковые препараты группы азолов [1, 5]. Однако место противогрибковой терапии при АГЗДП остается неопределенным. В то время как открытые исследования часто сообщали об эффективности, плацебо-контролируемые слепые исследования показали либо отсутствие положительной динамики, либо в лучшем случае незначительное улучшение по сравнению со стандартным лечением, которое в наши дни включает биологическую терапию [34].

На основании клинико-иммунологических характеристик пациентов могут быть использованы все три стратегии иммунобиологической терапии: анти-IgE-стратегия (омализумаб), анти-IL-5/5R-стратегия (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб), анти-IL-4(13)R-стратегия (дупилумаб). В настоящее время проспективные контролируемые исследования этих препаратов у пациентов с АГЗДП отсутствуют. Однако опубликованы данные анализа особенностей сенсibilизации 576 пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, включенных в рандомизированное двойное слепое исследование III фазы MENSA. Пациенты

были рандомизированы (1:1:1) для получения меполизумаба 75 мг внутривенно или 100 мг подкожно или плацебо каждые 4 недели в течение 32 недель на фоне продолжающейся базисной терапии. Установлено, что 191 пациент (33%) был сенсibilизирован к грибковым аллергенам. В частности, 15% пациентов были сенсibilизированы к *Aspergillus fumigatus* и 10% к *Penicillium chrysogenum*. В целом у 9% пациентов зарегистрирована моносенсibilизация к грибковым аллергенам. У пациентов с микогенной сенсibilизацией отмечена еще более значимая тенденция к снижению ежегодной частоты клинически значимых обострений при применении меполизумаба по сравнению с пациентами без микогенной сенсibilизации [34]. Таким образом, использование препаратов анти-IL-5/5R можно рассматривать как перспективное направление в терапии АГЗДП.

Вместе с тем в комплексном лечении АГЗДП должны быть учтены следующие факторы: предотвращение контакта с микромицетами и уменьшение грибковой нагрузки, улучшение проходимости дыхательных путей за счет снижения количества слизи и уменьшения бронхообструкции, а также контроль бактериальной инфекции.

Заключение

Тестирование на наличие грибов в дыхательных путях и подтверждение сенсibilизации к грибковым аллергенам — важный этап в выявлении АГЗДП у пациентов с хроническими заболеваниями легких. Однако используемые методы диагностики требуют стандартизации. Также необходим консенсус о наиболее значимых микроскопических грибах, определение которых в клинической практике будет влиять на дальнейшую терапевтическую тактику у пациентов с БА, ХОБЛ, муковисцидозом и бронхоэктазами. Тем не менее все пациенты с IgE-сенсibilизацией к термотолерантным грибам в контексте астмы и других заболеваний дыхательных путей подвержены риску прогрессирующего поражения легких и поэтому должны находиться под наблюдением независимо от наличия критериев АБЛА.

Список литературы/References

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Фармтек, 2017. 272 с. [Klimko N.N. Mycoses: diagnosis and treatment. Guide for doctors. 3rd ed., revised and amplified. Moscow: Pharmtek, 2017. 272 p. (In Russ.)]
2. Козлова Я.И., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Аак О.В., Кузнецов В.Д., Васильева Н.В., Климко Н.Н. Клинико-иммунологические характеристики тяжелой бронхиальной астмы с сенсibilизацией к грибам рода *Aspergillus* // Русский медицинский журнал. 2021. Т. 5, № 1. С. 10–16. [Kozlova Ya.I., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Aak O.V., Kuznetsov V.D., Vasilieva N.V., Klimko N.N. Clinical and immunological characteristics of severe bronchial asthma with *Aspergillus* sensitization. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2021, vol. 1, no. 5. pp. 10–16. (In Russ.)] doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-10-16
3. Agarwal K., Gaur S.N., Chowdhary A. The role of fungal sensitisation in clinical presentation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mycoses*, 2015, vol. 58, no. 9, pp. 531–535. doi: 10.1111/myc.12352
4. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A., Gupta D., Meis J.F., Guleria R., Moss R., Denning D.W. ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin. Exp. Allergy*, 2013, vol. 43, no. 8, pp. 850–873. doi: 10.1111/cea.12141

5. Agbetile J., Bourne M., Fairs A., Hargadon B., Desai D., Broad C., Morley J., Bradding P., Brightling C.E., Green R.H., Haldar P., Pashley C.H., Pavord I.D., Wardlaw A.J. Effectiveness of voriconazole in the treatment of *Aspergillus fumigatus*-associated asthma (EVITA3 study). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, vol. 134, no. 1, pp. 33–39. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.050
6. Asano K., Hebisawa A., Ishiguro T., Takayanagi N., Nakamura Y., Suzuki J., Okada N., Tanaka J., Fukutomi Y., Ueki S., Fukunaga K., Konno S., Matsuse H., Kamei K., Taniguchi M., Shimoda T., Oguma T. Japan ABPM Research Program. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 147, no. 4, pp. 1261–1268. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.029
7. Backman H., Jansson S.A., Stridsman C., Eriksson B., Hedman L., Eklund B.M., Sandström T., Lindberg A., Lundbäck B., Rönmark E. Severe asthma — a population study perspective. *Clin. Exp. Allergy*, 2019, vol. 49, no. 6, pp. 819–828. doi: 10.1111/cea.13378
8. Bafadhel M., McKenna S., Agbetile J., Fairs A., Desai D., Mistry V., Morley J.P., Pancholi M., Pavord I.D., Wardlaw A.J., Pashley C.H., Brightling C.E. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 1, no. 43, pp. 64–71. doi: 10.1183/09031936.00162912
9. Black P.N., Udy A.A., Brodie S.M. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy*, 2000, vol. 55, no. 5, pp. 501–504. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x
10. Del Giacco S.R., Bakirtas A., Bel E., Custovic A., Diamant Z., Hamelmann E., Heffler E., Kalayci Ö., Saglani S., Sergejeva S., Seys S., Simpson A., Bjermer L. Allergy in severe asthma. *Allergy*, 2017, vol. 72, no. 2, pp. 207–220. doi: 10.1111/all.13072
11. Denning D.W., O'Driscoll B.R., Hogaboam C.M., Bowyer P., Niven R.M. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur. Respir. J.*, 2006, vol. 27, no. 3, pp. 615–626. doi: 10.1183/09031936.06.00074705
12. Everaerts S., Lagrou K., Dubbeldam A., Lorent N., Vermeersch K., Van Hoeyveld E., Bossuyt X., Dupont L.J., Vanaudenaerde B.M., Janssens W. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* as a risk factor for bronchiectasis in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2017, vol. 12, pp. 2629–2638. doi: 10.2147/COPD.S141695
13. Goh K.J., Yii A.C.A., Lapperre T.S., Chan A.K., Chew F.T., Chotirmall S.H., Koh M.S. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J. Asthma Allergy*, 2017, vol. 10, pp. 131–140. doi: 10.2147/JAA.S130459
14. Gonem S., Raj V., Wardlaw A.J., Pavord I.D., Green R., Siddiqui S. Phenotyping airways disease: an A to E approach. *Clin. Exp. Allergy*, 2012, vol. 42, no. 12, pp. 1664–1683. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04008.x
15. Greenberger P.A., Miller T.P., Roberts M., Smith L.L. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann. Allergy*, 1993, vol. 70, no. 4, pp. 333–338.
16. Hawksworth D.L., Lücking R. Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species. *Microbiol. Spectr.*, 2017, vol. 5, no. 4, pp. 5–10. doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016
17. Hendrick D.J., Davies R.J., D'Souza M.F., Pepys J. An analysis of skin prick test reactions in 656 asthmatic patients. *Thorax*, 1975, vol. 30, no. 1, pp. 2–8. doi: 10.1136/thx.30.1.2
18. Horner W.E., Helbling A., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. Fungal allergens. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, vol. 8, no. 2, pp. 161–179. doi: 10.1128/CMR.8.2.161
19. Jaakkola M.S., Ieromnimon A., Jaakkola J.J. Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, vol. 117, no. 3, pp. 642–648. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.003
20. Lehmann S., Sprünken A., Wagner N., Tenbrock K., Ott H. Clinical relevance of IgE-mediated sensitization against the mould *Alternaria alternata* in children with asthma. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2017, vol. 11, no. 1, pp. 30–39. doi: 10.1177/1753465816680786
21. Li B.C.M., Huh S.M., Prieto M.D., Hong G., Schwarz C., Moss R.B., Quon B.S. Biomarkers for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, vol. 9, no. 5, pp. 1909–1930. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.064
22. Mac Aogáin M., Chandrasekaran R., Lim A.Y.H., Low T.B., Tan G.L., Hassan T., Ong T.H., Hui Qi Ng A., Bertrand D., Koh J.Y., Pang S.L., Lee Z.Y., Gwee X.W., Martinus C., Sio Y.Y., Matta S.A., Chew F.T., Keir H.R., Connolly J.E., Abisheganaden J.A., Koh M.S., Nagarajan N., Chalmers J.D., Chotirmall S.H. Immunological corollary of the pulmonary mycobiome in bronchiectasis: the CAMEB study. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. 1: 1800766. doi: 10.1183/13993003.00766-2018
23. Máiz L., Nieto R., Cantón R., Gómez G. de la Pedrosa E., Martínez-García M.Á. Fungi in bronchiectasis: a concise review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 1: 142. doi: 10.3390/ijms19010142
24. Masaki K., Fukunaga K., Matsusaka M., Kabata H., Tanosaki T., Mochimaru T., Kamatani T., Ohtsuka K., Baba R., Ueda S., Suzuki Y., Sakamaki F., Oyamada Y., Inoue T., Oguma T., Sayama K., Koh H., Nakamura M., Umeda A., Kamei K., Izuhara K., Asano K., Betsuyaku T. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2017, vol. 119, no. 3, pp. 253–257. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.008
25. O'Hollaren M.T., Yunginger J.W., Offord K.P., Somers M.J., O'Connell E.J., Ballard D.J., Sachs M.I. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1991, vol. 324, no. 6, pp. 359–363. doi: 10.1056/NEJM199102073240602
26. Pashley C.H., Wardlaw A.J. Allergic fungal airways disease (AFAD): an under-recognised asthma endotype. *Mycopathologia*, 2021, vol. 186, no. 5, pp. 609–622. doi: 10.1007/s11046-021-00562-0
27. Patterson R., Greenberger P.A., Halwig J.M., Liotta J.L., Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch. Intern. Med.*, 1986, vol. 146, no. 5, pp. 916–918. doi: 10.1001/archinte.146.5.916
28. Rick E.M., Woolnough K., Pashley C.H., Wardlaw A.J. Allergic fungal airway disease. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2016, vol. 26, no. 6, pp. 344–354. doi: 10.18176/jiaci.0122
29. Rosenberg M., Patterson R., Mintzer R., Cooper B.J., Roberts M., Harris K.E. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann. Intern. Med.*, 1977, vol. 86, no. 4, pp. 405–414. doi: 10.7326/0003-4819-86-4-405
30. Saxena P., Choudhary H., Muthu V., Sehgal I.S., Dhooria S., Prasad K.T., Garg M., Saikia B., Aggarwal A.N., Chakrabarti A., Agarwal R. Which are the optimal criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis? A latent class analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 328–335. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.043
31. Tanaka A., Fujiwara A., Uchida Y., Yamaguchi M., Ohta S., Homma T., Watanabe Y., Yamamoto M., Suzuki S., Yokoe T., Sagara H. Evaluation of the association between sensitization to common inhalant fungi and poor asthma control. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, vol. 117, no. 2, pp. 163–168. doi: 10.1016/j.anai.2016.06.001

32. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports> (28.04.2023)
33. Vicencio A.G., Santiago M.T., Tsirilakis K., Stone A., Worgall S., Foley E.A., Bush D., Goldman D.L. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatr. Pulmonol.*, 2014, vol. 49, no. 1, pp. 8–14. doi: 10.1002/ppul.22779
34. Wardlaw A., Howarth P.H., Israel E., Taillé C., Quirce S., Mallett S., Bates S., Albers F.C., Kwon N. Fungal sensitization and its relationship to mepolizumab response in patients with severe eosinophilic asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2020, vol. 50, no. 7, pp. 869–872. doi: 10.1111/cea.13680
35. Wardlaw A.J., Woolnough K., Pashley C.H. Lassoing a chimera: the semantics of allergic fungal airway disease. *Clin. Exp. Allergy*, 2015, vol. 45, no. 12, pp. 1746–1749. doi: 10.1111/cea.12659
36. Welsh K.G., Holden K.A., Wardlaw A.J., Satchwell J., Monteiro W., Pashley C.H., Gaillard E.A. Fungal sensitization and positive fungal culture from sputum in children with asthma are associated with reduced lung function and acute asthma attacks respectively. *Clin. Exp. Allergy*, 2021, vol. 51, no. 6, pp. 790–800. doi: 10.1111/cea.13799
37. Woolnough K., Fairs A., Pashley C.H., Wardlaw A.J. Allergic fungal airway disease: pathophysiologic and diagnostic considerations. *Curr. Opin. Pulm Med.*, 2015, vol. 21, no. 1, pp. 39–47. doi: 10.1097/MCP.0000000000000129
38. Woolnough K.F., Richardson M., Newby C., Craner M., Bourne M., Monteiro W., Siddiqui S., Bradding P., Pashley C.H., Wardlaw A.J. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2017, vol. 47, no. 1, pp. 48–56. doi: 10.1111/cea.12848
39. Yan D.C., Ou L.S., Tsai T.L., Wu W.F., Huang J.L. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2005, vol. 95, no. 6, pp. 579–585. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61022-8
40. Zou H., Su L., Fang Q.H., Ma Y.M. Correlation between fungal sIgE and bronchial asthma severity. *Exp. Ther. Med.*, 2013, vol. 6, no. 2, pp. 537–541. doi: 10.3892/etm.2013.1153
41. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B., Liard R., Bousquet J., Neukirch F. European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ*, 2002, vol. 325, no. 7361, pp. 411–414. doi: 10.1136/bmj.325.7361.411

Авторы:

Козлова Я.И., д.м.н., доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Васильев Н.Ю., аспирант кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Фролова Е.В., к.м.н., зав. НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Учеваткина А.Е., к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Филиппова Л.В., к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Аак О.В., к.х.н., ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Соболев А.В., д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Васильева Н.В., д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Kozlova Ya.I., DSc (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Vasiliev N.Yu., PhD Student, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Frolova E.V., PhD (Medicine), Head of the Research Laboratory of Allergology and Immunology, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Uchevatkina A.E., PhD (Medicine), Senior Researcher, Research Laboratory of Allergology and Immunology, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Filippova L.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Research Laboratory of Allergology and Immunology, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Aak O.V., PhD (Chemistry), Leading Researcher, Research Laboratory of Allergology and Immunology, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Sobolev A.V., DSc (Medicine), Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Vasilyeva N.V., DSc (Biology), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation.