

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

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

Козлова Я.И. ¹,

Васильев Н.Ю. ¹,

Фролова Е.В. ¹,

Учеваткина А.Е. ¹,

Филиппова Л.В. ¹,

Аак О.В. ¹,

Соболев А.В. ¹,

Васильева Н.В. ¹

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

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

Kozlova Y.I.^a,

Vasiliev N.Y.^a,

Frolova E.V.^a,

Uchevatkina A.E.^a,

Filippova L.V.^a,

Aak O.V.^a,

Sobolev A.V.^a,

Vasilyeva N.V.^a

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

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

Резюме.

Введение. Аллергия на микроскопические грибы (микроспоридии), которые способны колонизировать дыхательные пути, ассоциирована с эозинофильным эндотипом воспаления и тяжёлым 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 тяжёлая бронхиальная астма с микогенной сенсibilизацией и аллергический бронхолёгочный аспергиллёз. Перспективным направлением в лечении АГЗДП является применение генно-инженерных биологических препаратов, направленных против Т-2 воспаления.

Цель: оценить распространённость сенсibilизации к *Aspergillus spp.* и аллергического бронхолёгочного аспергиллёза у пациентов с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое регистровое исследование 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 сенсibilизацию и АБЛА в соответствии с рекомендациями рабочей группы ISHAM.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

Результаты. В ходе обследования пациентов с БА сенсibilизацию к *Aspergillus spp.* зарегистрировали у 16,6%, тяжёлую БА с сенсibilизацией к *Aspergillus spp.* - у 7,4%, АБЛА - у 6,1%. У пациентов с аллергической БА распространённость сенсibilизации к *Aspergillus spp.* составила 22%, тяжёлой БА с сенсibilизацией 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 распространённость сенсibilизации 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 бронхолёгочный аспергиллёз, бронхиальная астма, микогенная сенсibilизация, *Aspergillus spp.*, *Alternaria spp.*

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

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

allergic bronchopulmonary aspergillosis. A promising direction in AFAD treatment implies the use of genetically engineered biological drugs against T-2 inflammation.

Aim: 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%, ABLA - 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.

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

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

1 Введение

2 Микроскопические грибы (микровицеты) представляют отдельное
3 царство живых существ. Благодаря огромному разнообразию и
4 исключительной способности к выживанию в разных климатических условиях
5 грибы распространены повсеместно. По экспертной оценке истинное
6 количество микровицетов варьирует от 2,2 до 3,8 миллионов видов [16]. При
7 определенных условиях, взаимодействуя с макроорганизмом, грибы могут
8 быть не только инфекционными агентами, но и источником токсинов и
9 аллергенов. Признано, что микогенная аллергия развивается у пациентов с
10 различными хроническими заболеваниями легких: бронхиальная астма [26],
11 хроническая обструктивная болезнь легких [8, 12, 13], муковисцидоз и
12 первичные бронхоэктазы [22, 23]. Патогенетические механизмы обусловлены
13 преобладанием Т-2 иммунного ответа на грибковые споры, колонизирующие
14 дыхательные пути, что приводит к выраженному эозинофильному
15 воспалению с последующим образованием высоковязкой слизи. Реже данный
16 эндотип может формироваться *de novo* без предварительного установленного
17 фонового заболевания лёгких. Известно, что микогенная аллергия
18 взаимосвязана с эозинофильными пневмониями, фиксированной обструкцией
19 дыхательных путей, бронхоэктазами и фиброзом [26]. Таким образом, все
20 пациенты с IgE-сенсibilизацией к термотолерантным грибам, которые
21 страдают БА или другими хроническими заболеваниями дыхательных путей
22 подвержены риску прогрессирующего поражения лёгких и поэтому должны
23 находиться под наблюдением.

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

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

29 Вышеизложенные факты создают предпосылки для детального изучения
30 распространённости сенсibilизации к *Aspergillus* spp., а также особенностей
31 течения тяжёлой БА с микогенной сенсibilизацией и АБЛА с целью
32 своевременного выявления данных фенотипов АГЗДП и назначения
33 адекватных терапевтических и профилактических мероприятий.

34

35 **Цель:** оценить распространённость сенсibilизации к *Aspergillus* spp. и
36 аллергического бронхолёгочного аспергиллёза у пациентов с бронхиальной
37 астмой.

38

39 **Материалы и методы:**

40 Ретроспективное одноцентровое регистровое исследование проведено на
41 базе федерального государственного бюджетного образовательного
42 учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный
43 медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства
44 здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.
45 Мечникова Минздрава России). Были проанализированы данные анамнеза,
46 результаты клинико-функционального и аллергологического обследования
47 523 пациентов с БА. Общие критерии включения пациентов в регистр:
48 подтверждённый диагноз «бронхиальная астма», возраст 18 лет и старше.

49 Аллергологическое обследование включало определение уровней общего
50 IgE «Полигност» и специфических IgE к наиболее распространённым
51 аэроаллергенам «Алкор Био» методом иммуноферментного анализа.

52 Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирометрию
53 методом выполнения петли «объем-поток» с компьютерной обработкой
54 результатов исследования. Учитывали следующие показатели: объем
55 форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная
56 жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

57 При подозрении на АБЛА выполняли дополнительное микологическое
58 исследование респираторных биосубстратов (мокрота, бронхоальвеолярный
59 лаваж), определение уровней IgG к *Aspergillus fumigatus* (ЗАО «Вектор Бест»)
60 и проводили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки в
61 режиме высокого разрешения. КТ-сканирование выполняли на томографе
62 Aquilion – 64 (Toshiba, Япония), в режиме высокого пространственного
63 разрешения (костный алгоритм) толщиной среза 0,9мм, питчем 1,
64 напряжением на трубку 120kV с ограничением поля зрения (FOV) и
65 построением мультипланарных реконструкций, проекций максимальной и
66 минимальной интенсивностей (MIP, MinIP) на рабочей станции.

67 Диагноз, степень тяжести и уровень контроля над течением БА
68 устанавливали в соответствии с рекомендациями рабочей группы GINA
69 (Global Initiative for Asthma, updated, 2022) [32] и «Клиническими
70 рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы Минздрава
71 РФ» (cr.minzdrav.gov.ru). Для оценки контроля БА использовали
72 русскоязычную версию опросника АСТ (Asthma Control Test), в которой сумма
73 25 баллов соответствует полному контролю, 20-24 - неполный контроль, 19
74 баллов и меньше - указывает на отсутствие контроля заболевания за последние
75 4 недели.

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

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

84

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

85 **Результаты:** В своей работе мы установили не только
86 распространённость сенсибилизации к *Aspergillus* spp. у пациентов с БА в
87 целом, но и оценили частоту тяжёлой бронхиальной астмы с сенсибилизацией
88 к *Aspergillus* spp. и АБЛА.

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

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

105 Анализ результатов заполнения АСТ-теста у пациентов с тяжелой БА в
106 зависимости от наличия сенсибилизации к *Aspergillus* spp. выявил значимые
107 различия. В группе больных тяжелой БА с сенсибилизацией к *Aspergillus* spp.
108 итоговое количество баллов составило $12,6 \pm 4,0$ и было значимо ниже, чем в
109 группе тяжелой БА без сенсибилизации к *Aspergillus* spp. ($16,9 \pm 5,0$,
110 $p < 0,001$).

111 Диагноз «аллергический бронхолегочный аспергиллёз» установили 32
112 пациентам, что составило 8,1% от количества пациентов с аллергической БА

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

113 и 6,1% от общего количества включённых в анализ пациентов с БА.
114 Клинические, иммунологические и рентгенологические характеристики
115 оценили у 25 пациентов с АБЛА. Клинические характеристики пациентов с
116 АБЛА представлены в таблице 1.

117 У всех пациентов с АБЛА, включённых нами в исследование, заболевание
118 сформировалось на фоне atopической БА. Также у всех пациентов этой
119 группы была отягощённая наследственность по atopии. Следует отметить, что
120 17 (53%) пациентов указывали на контакт с плесневыми грибами в жилых или
121 производственных помещениях. Кроме того, анализ представленной
122 медицинской документации (выписки из истории болезни, амбулаторные
123 карты) выявил наличие в анамнезе пациентов с АБЛА большого количества
124 перенесённых «пневмоний».

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

132 В нашем регистре ведущим клиническим симптомом АБЛА был кашель,
133 на который при поступлении предъявляли жалобы 24 (96%) пациента. По
134 характеру кашель был малопродуктивный, с отделением жёлто-коричневой
135 мокроты. Три пациента отмечали в мокроте «коричневые включения».

136 Вторым по частоте встречаемости была одышка при физической нагрузке
137 и в покое (76%), затем следовали боли в грудной клетке (28%). Боли носили
138 приступообразный характер и наиболее часто локализовались в правой
139 половине грудной клетки. Субфебрильную температуру зарегистрировали у
140 12% пациентов. Жалобы на кровохарканье предъявляли 2 (8%) пациента.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

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

146 К известным лабораторным показателям, которые делают диагноз АБЛА
147 у больных БА возможным или высоковероятным, относят, прежде всего,
148 выявление sIgE к *Aspergillus* spp., повышенный уровень общего IgE и
149 эозинофилию периферической крови. Признано, что у больных АБЛА уровень
150 общего IgE может достигать чрезвычайно высоких значений, отражая
151 продолжительную аллергенную стимуляцию гуморального иммунного ответа.
152 В ходе исследования в группе больных АБЛА уровни общего IgE и sIgE к
153 *Aspergillus* spp. составили 1950,0 [1150; 2950] МЕ/мл и 2,20 [1,15; 7,13] МЕ/мл
154 соответственно. Абсолютное количество эозинофилов было 0,52
155 $[0,40; 0,96] \times 10^9/\text{л}$.

156 Выявление IgG к *Aspergillus fumigatus* в настоящее время рассматривают
157 как дополнительный диагностический критерий АБЛА. В наблюдаемых нами
158 случаях АБЛА повышение титра IgG к *Aspergillus fumigatus* более 1:100 было
159 установлено у 21 (84%) пациента, что может указывать на высокую степень
160 колонизации бронхиального дерева грибами рода *Aspergillus*. Тем не менее,
161 выявление IgG к *Aspergillus* spp. не является специфичным для какой-либо
162 формы аспергиллёз, а лёгких и может быть выявлено как при АБЛА, так и при
163 хроническом аспергиллёзе лёгких (ХАЛ).

164 Рост грибов рода *Aspergillus* при культуральном исследовании мокроты и
165 бронхоальвеолярного лаважа также является вспомогательным, но не
166 диагностическим маркером АБЛА. Учитывая широкое распространение
167 плесневых термотолерантных микромицетов в окружающей среде и их
168 способность колонизировать дыхательные пути, *Aspergillus* spp. выявляют в

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

169 респираторных биосубстратах пациентов и при других легочных заболеваниях
170 [1]. Согласно данным нашего регистра рост *Aspergillus fumigatus* установили у
171 21 (84%), *Aspergillus niger* – у 4 (16%) пациентов.

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

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

183

184 Обсуждение

185 Вызывая заболевания у человека, грибы способны выступать в роли
186 инфекционных и токсических агентов, а также сенсibilизировать
187 макроорганизм. Развитие инфекции и аллергии наиболее значимы для
188 пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, такими как
189 бронхиальная астма [2], хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)
190 [3, 4, 5] и бронхоэктазы [6, 7].

191 Грибы, которые играют роль в патогенезе БА, можно разделить на две
192 группы. Первую группу составляют термотолерантные нитевидные грибы,
193 которые размножаются при температуре человеческого тела и способны
194 вызывать как инфекцию, так и аллергию. Наиболее значимыми
195 термотолерантными микромицетами признаны *Aspergillus* spp. Кроме того
196 выделяют группу термолабильных грибов (*Alternaria* spp. и *Cladosporium* spp.),

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

197 которые не способны колонизировать дыхательные пути и могут быть только
198 аэроаллергенами.

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

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

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

223 Учитывая, что многие пациенты с тяжёлым течением бронхиальной
224 астмы и сенсibilизацией к грибковым аллергенам не соответствуют

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

225 критериям АБЛА, была выделена «тяжёлая бронхиальная астма с микогенной
226 сенсibilизацией» [11]. Denning D.W. и соавторы в 2006 году предложили
227 данный термин для описания БА с неконтролируемым течением,
228 сенсibilизацией к антигенам грибов, отсутствием бронхоэктазов, скоплений
229 слизи и уровнем общего IgE менее 1000 МЕ/мл. Однако это определение
230 включает сенсibilизацию к целому ряду грибов, многие из которых вряд ли
231 могут вызывать повреждение лёгких, поскольку не колонизирует дыхательные
232 пути.

233 Современные работы, направленные на изучение взаимосвязей
234 биомаркеров с клиническими исходами заболевания, свидетельствуют о
235 значимом влиянии повышенного уровня sIgE к грибковым аллергенам на
236 исходы астмы [38]. Это послужило основой для комплексного подхода к
237 определению данного эндотипа заболевания дыхательных путей. В 2016 году
238 Catherine H. Pashley и Andrew J. Wardlaw предложили термин «аллергическое
239 грибковое заболевание дыхательных путей» (АГЗДП), используя сочетание
240 критериев: IgE-сенсibilизации к колонизирующим дыхательные пути,
241 термотолерантным, нитевидным грибам и клинико-функциональные признаки
242 поражения дыхательных путей [28, 37].

243 Трудно оценить истинную распространённость АГЗДП при астме из-за
244 отсутствия исследований, всесторонне оценивающих грибковую
245 сенсibilизацию, определяемую при каждом тестировании (волдырь более 3
246 мм), либо ImmunoCAP (sIgE к грибковому аллергену $\geq 0,35$ МЕ /мл). Работы,
247 посвящённые микогенной сенсibilизации, на сегодняшний день
248 неоднородны, включают пациентов с БА различной степени тяжести,
249 результаты противоречивы.

250 По данным различных авторов распространённость микогенной
251 сенсibilизации варьирует от 3 до 10% среди населения в целом [18] и от 7 до
252 20% среди пациентов с БА. Многие исследователи отмечают, что

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

253 распространённость гиперчувствительности к грибам значимо выше у
254 пациентов с тяжёлой БА и составляет от 35 до 75% [10].

255 Примечательно, что в одной из первых работ, посвящённых микогенной
256 аллергии, D. J. Hendrick и соавт. демонстрируют тяжёлые обструктивные
257 нарушения функции лёгких у пациентов с *Aspergill*-ассоциированной астмой
258 [17]. Дальнейшие исследования в этой области подтвердили, что микогенная
259 сенсibilизация взаимосвязана с тяжёлым течением заболевания, развитием
260 опасных для жизни обострений, требующих госпитализации в отделения
261 реанимации и интенсивной терапии [9], увеличением смертности от астмы
262 [25].

263 В современном клиническом исследовании J.G. Ken и соавт.,
264 опубликованном в 2017 году, которое включало многоэтническую азиатскую
265 когорту больных тяжёлой БА, распространённость сенсibilизации к
266 *Asergillus* spp. составила 11,7%. При этом именно сенсibilизация к *Aspergillus*
267 spp., но не к другим аллергенам, была независимо связана с более низкой
268 функцией лёгких и частыми обострениями [13].

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

273 Следует учитывать, что результаты исследований часто трудно
274 сопоставимы и показывают сенсibilизацию к различным грибам. Многие
275 авторы, включая крупнейшее исследование распространённости микогенной
276 сенсibilизации в Европе [41], определяли сенсibilизацию только к
277 термолабильным грибам, таким как *Alternaria alternata* и / или *Cladosporium*
278 *herbarum*. Также необходимо учитывать вариабельность показателей в разных
279 возрастных категориях пациентов. Так в педиатрических исследованиях, в
280 которых преобладали дети с лёгкой астмой, наиболее распространённым

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

281 микромицетом, вызывающим сенсibilизацию была *Alternaria* spp. [20, 36].
282 По мере увеличения тяжести заболевания, а также у взрослых пациентов
283 грибы *Aspergillus* spp. выступают основным источником аллергенов [33].
284 Однако в исследовании, проведённом в Китае, преобладал *Penicillium* spp. [40],
285 а в Японии наиболее распространена сенсibilизация к *Candida* spp. [24, 31].

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

293 В целом большинство исследователей обращают внимание на то, что у
294 взрослых пациентов, даже в группах с преимущественно нетяжёлым течением
295 БА, *Aspergillus* spp. часто выступает в роли наиболее распространённого
296 аллергена [7, 19], а пациенты с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp.,
297 подвергаются более высокому риску прогрессирующего повреждения лёгких,
298 чем те, кто сенсibilизирован к термолабильным грибам [35].

299 В нашем исследовании мы оценили распространённость сенсibilизации
300 к *Aspergillus* spp., как к наиболее значимому термотолерантному микромицету,
301 а также частоту тяжёлой БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. и АБЛА. В
302 целом результаты анализа данных нашего регистра согласуются с
303 международными исследованиями. Международное общество микологии
304 человека и животных (International Society for Human and Animal Mycology,
305 ISHAM) в 2011 году сформировало рабочую группу «АБЛА у пациентов с
306 бронхиальной астмой» для обобщения результатов современных
307 исследований и составления руководств по диагностике и лечению этого
308 заболевания. Эксперты рабочей группы ISHAM включили в анализ данные по

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

309 сенсibilизации *Aspergillus* spp. и АБЛА, опубликованные с 2000 года.
310 Распространённость сенсibilизации к *Aspergillus* spp. среди пациентов с БА
311 варьировала от 5,5% до 38,5%, а распространённость АБЛА составила от 2,5%
312 до 22,3% с объединённой оценкой 8,4% [4].

313 У значительной доли больных БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp.
314 нашего регистра установили тяжёлое течение заболевания. В предыдущих
315 исследованиях мы показали, что сенсibilизация к *Aspergillus* spp. но не к
316 другим аэроаллергенам, существенно ухудшает течение БА. У пациентов с
317 сенсibilизацией к *A. fumigatus* регистрировали худшие показатели ОФВ1 и
318 результаты АСТ. Выявили отрицательную корреляционную связь между
319 уровнями sIgE к *A. fumigatus* и показателем ОФВ1, что свидетельствует о более
320 выраженном воспалении и возможности формирования деструктивных
321 изменений в лёгких. Также установили, что наличие сенсibilизации к
322 *Aspergillus* spp. у больных БА значимо увеличивало количество обострений и
323 количество госпитализаций по поводу БА в течение предшествующего года
324 [2].

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

332 Побочные эффекты длительного использования СГКС, включая
333 остеопороз и диабет, привели к поиску альтернативных вариантов лечения.
334 Наиболее исследованными у данной категории пациентов являются
335 противогрибковые препараты группы азолов [1, 5]. Однако место
336 противогрибковой терапии при АГЗДП остаётся неопределённым. В то время

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

337 как открытые исследования часто сообщали об эффективности, плацебо-
338 контролируемые слепые исследования показали либо отсутствие
339 положительной динамики, либо в лучшем случае незначительное улучшение
340 по сравнению со стандартным лечением, которое в наши дни, включает
341 биологическую терапию [34].

342 На основании клинико-иммунологических характеристик пациентов
343 могут быть использованы все три стратегии иммунобиологической терапии:
344 анти-IgE стратегия (омализумаб), анти-IL-5/5R стратегия (меполизумаб,
345 реслизумаб, бенрализумаб), анти-IL-4(13)R стратегия (дупилумаб). В
346 настоящее время проспективные контролируемые исследования этих
347 препаратов у пациентов с АГЗДП отсутствуют. Однако опубликованы данные
348 анализа особенностей сенсibilизации 576 пациентов с тяжёлой
349 эозинофильной астмой, включённых в рандомизированное двойное слепое
350 исследование III фазы MENSA. Пациенты были рандомизированы (1:1:1) для
351 получения меполизумаба 75 мг внутривенно или 100 мг подкожно или плацебо
352 каждые 4 недели в течение 32 недель на фоне продолжающейся базисной
353 терапии. Установлено, что 191 пациент (33%) был сенсibilизирован к
354 грибковым аллергенам. В частности, 15% пациентов были сенсibilизированы
355 к *Aspergillus fumigatus* и 10% к *Penicillium chrysogenum*. В целом у 9%
356 пациентов зарегистрирована моносенсibilизация к грибковым аллергенам. У
357 пациентов с микогенной сенсibilизацией отмечена ещё более значимая
358 тенденция к снижению ежегодной частоты клинически значимых обострений
359 при применении меполизумаба по сравнению с пациентами без микогенной
360 сенсibilизации [34]. Таким образом, использование препаратов анти-IL-5/5R
361 можно рассматривать как перспективное направление в терапии АГЗДП.

362 Вместе с тем в комплексном лечении АГЗДП должны быть учтены
363 следующие факторы: предотвращение контакта с микромицетами и
364 уменьшение грибковой нагрузки, улучшение проходимости дыхательных

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

365 путей за счет снижения количества слизи и уменьшения бронхообструкции, а
366 также контроль бактериальной инфекции.

367

368 Заключение

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

РИСУНКИ

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

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

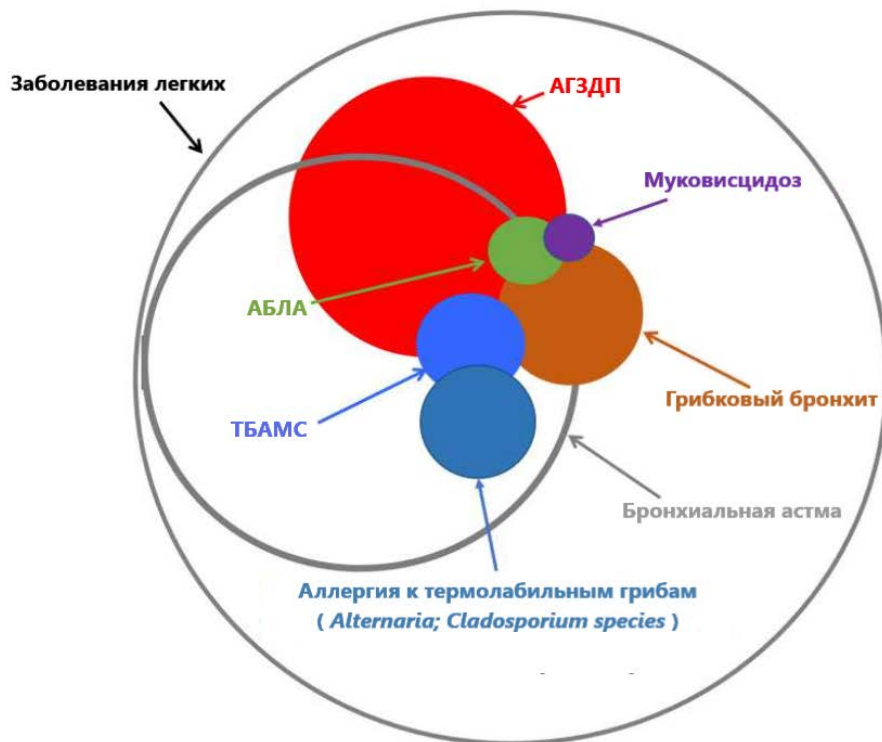


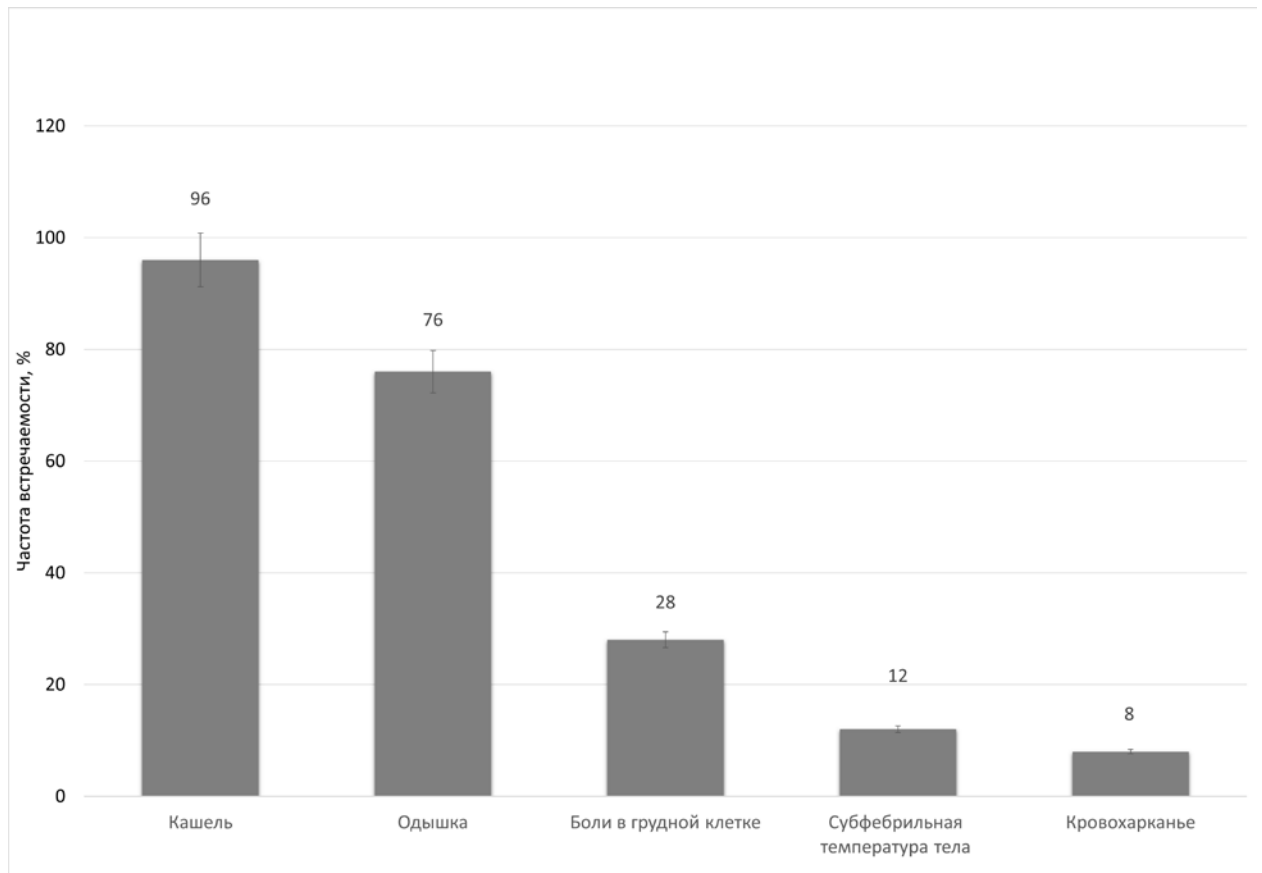
Рисунок 2. Клинические симптомы пациентов с АБЛА**Figure 2. Clinical symptoms of patients with ABPA.**

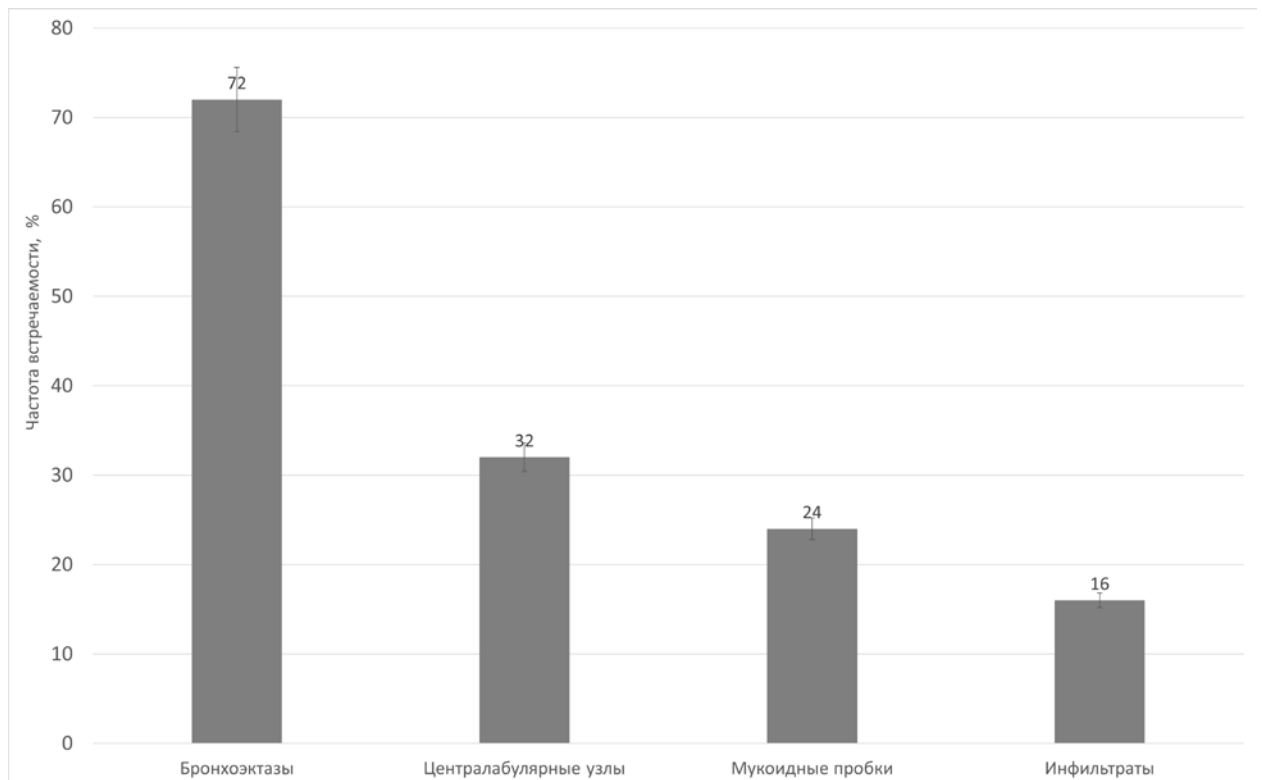
Рисунок 3. Рентгенологические изменения на КТ органов грудной клетки пациентов с АБЛА.**Figure 3. Chest CT scan changes in patients with ABPA.**

Рисунок 4. Инфильтраты и бронхоэктазы у пациентов с аллергическим бронхолёгочным аспергиллёзом

Примечание А. Двусторонние бронхоэктазы

Figure 4. Infiltrates and bronchiectasis in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis

Note A. Bilateral bronchiectasis



AFAD & REGISTER OF PATIENTS

Примечание В. Инфильтрат средней и нижней доли правого лёгкого с лучистыми контурами и бронхоэктазы. Стенки бронхов утолщены - симптом «трамвайных рельс»

Note B. 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"



ТАБИЦЫ

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов аллергическим бронхолёгочным аспергиллёзом, 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 (женщины) Gender (women)	16	64
Пол (мужчины) Gender (men)	9	36
Индекс массы тела, кг/м ² (M±σ) Body mass index, kg/m ² (M±σ)	25,4±4,2	
Отягощённая наследственность по астме Burdened with hereditary asthma	9	36

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

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

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

Козлова Яна Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова»

Kozlova Yana Igorevna, Candidate of Medical Sciences (PhD), Assistant Professor of Department of clinical mycology, allergy and immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», Санкт-Петербург, Россия
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.Petersburg, Russia

Блок 2. Информация об авторах

Васильев Николай Юрьевич, аспирант кафедры
Vasiliev Nikolay Yurievich, Phd student

Фролова Екатерина Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ

Frolova Ekaterina Vasilievna, Candidate of Medical Sciences (PhD), Head of the Laboratory

Учеваткина Александра Евгеньевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Uchevatkina Alexandra Evgenievna, Candidate of Medical Sciences (PhD), Senior Researcher

Филиппова Лариса Вячеславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

Filippova Larisa Vyacheslavovna, Candidate of Medical Sciences (PhD), Senior Researcher

Аак Олег Владимирович, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник

Aak Oleg Vladimirovich, Candidate of Chemical Sciences (PhD), Leading Researcher

Соболев Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры

Sobolev Alexey Vladimirovich, Doctor of Medicine, professor of the department

Васильева Наталья Всеволодовна, доктор биологических наук, профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина

Vasilyeva Natalia Vsevolodovna, Doctor of Biological Sciences (DSc), professor, Director of Kashkin Research Institute of Medical Mycology

Блок 3. Метаданные статьи

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

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

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АГЗДП И ДАННЫЕ РЕГИСТРА

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

Ключевые слова: аллергическое грибковое заболевание дыхательных путей, аллергический бронхолёгочный аспергиллёз, бронхиальная астма, микогенная сенсibilизация, *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp.

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

Оригинальная статья

Количество страниц текста – 16, количество таблиц – 1, количество рисунков – 4.

Дата поступления. 14.06. 2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. Н.Н. Климко. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Фармтек, 2017. 272 с.	Klimko N.N. Mycoses: diagnosis and treatment. Guide for doctors. N.N. Klimko. 3rd ed., revised and additional. Moscow: Pharmtek (Russia), 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	Kozlova Ya.I., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Aak O.V., Kuznetsov	doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-10-16.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	Н.В., Климко Н.Н. Клинико-иммунологические характеристики тяжёлой бронхиальной астмы с сенсibilизацией к грибам рода <i>Aspergillus</i> . РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 1. С. 10–16.	V.D., Vasilieva N.V., Klimko N.N. Clinical and immunological characteristics of severe bronchial asthma with <i>Aspergillus</i> sensitization. Russian Medical Inquiry. 2021, vol. 1, no. 5. pp. 10–16. (In Russ.)	
3	Agarwal K., Gaur S.N., Chowdhary A. The role of fungal sensitisation in clinical presentation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Mycoses</i> , 2015, vol. 58, no. 9, pp. 531–535.	–	doi: 10.1111/myc.12352.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

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	–	doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.050

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	Aspergillus fumigatus-associated asthma (EVITA3 study). J Allergy Clin Immunol, 2014, vol. 134, no. 1, pp. 33–39.		
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.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

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.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

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	–	doi: 10.1183/09031936.06.00074705.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	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.		
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 <i>Aspergillus fumigatus</i> 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.,		doi: 10.2147/JAA.S130459.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	Koh M.S. Sensitization to Aspergillus species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. <i>J Asthma Allergy</i> . 2017, vol. 10, pp. 131–140.		
14	Gonem S., Raj V., Wardlaw A.J., Pavord I.D., Green R., Siddiqui S. Phenotyping airways disease: an A to E approach. <i>Clin Exp Allergy</i> . 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	–	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8466099/

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	bronchiectasis. <i>Ann Allergy</i> . 1993, vol. 70, no. 4, pp. 333–338.		
16	Hawksworth D.L., Lücking R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. <i>Microbiol Spectr</i> . 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. <i>Thorax</i> . 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. <i>Clin</i>	–	doi: 10.1128/CMR.8.2.161.

	Microbiol Rev. 1995, vol. 8, no. 2, pp. 161–179.		
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 <i>Alternaria alternata</i> 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	—	doi: 10.1183/13993003.00766-2018.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	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, pp. 1800766.		
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, pp. 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	–	doi: 10.1016/j.anai.2017.07.008.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	<p>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. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2017, vol. 119, no. 3, pp. 253–257.</p>		
25	<p>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. <i>N Engl J Med.</i> 1991, vol 324, no. 6, pp. 359–363.</p>		doi: 10.1056/NEJM199102073240602.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

26	Pashley C.H., Wardlaw A.J. Allergic fungal airways disease (AFAD): an under-recognised asthma endotype. <i>Mycopathologia</i> . 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. <i>Arch Intern Med</i> . 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	–	doi: 10.18176/jiaci.0122.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	Airway Disease. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2016, vol. 26, no. 6, pp. 344–354.		
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. <i>Ann Intern Med.</i> 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	–	doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.043.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis? A Latent Class Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021, vol. 9, no. 1, pp. 328-335.		
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	—	https://ginasthma.org/gina-reports

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	Initiative for Asthma (GINA) 2022. (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. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 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	–	doi: 10.1111/cea.13680.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	severe eosinophilic asthma. Clin Exp Allergy. 2020, vol. 50, no. 7, pp. 869–872.		
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		doi: 10.1111/cea.13799.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	asthma attacks respectively. Clin Exp Allergy. 2021, vol. 51, no. 6. pp. 790–800.		
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.000000000000129.
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	–	doi: 10.1111/cea.12848.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

	asthma. Clin Exp Allergy. 2017, vol. 47, no. 1, pp. 48–56.		
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.

AFAD & REGISTER OF PATIENTS

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.
----	---	--	--------------------------------