

В. С. Митрофанов

Е. В. Свирцевская

АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ

*Издание второе,
переработанное и дополненное*

Санкт-Петербург

ФОЛИАНТ

2013

УДК 616.992.282.123.4

ББК 55.17

Митрофанов В. С., Свирцевская Е. В. Аспергиллез легких. —
2-е изд., перераб. и доп. — СПб: ООО «Издательство
ФОЛИАНТ», 2013. — 184 с.: ил.

ISBN 978-5-93929-242-9

В монографии рассмотрены вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения аспергиллеза легких — наиболее частой оппортунистической грибковой инфекции органов дыхания. Подробно описаны основные клинические формы этого заболевания, такие как инвазивный аспергиллез (острый и хронический), аспергиллема и аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Для терапевтов, врачей общей практики, пульмонологов, иммунологов и клинических микологов.

Авторы:

Митрофанов Владимир Сергеевич, к. м. н.,
Научно-исследовательский институт медицинской микологии
им. П. Н. Кашкина СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Свирцевская Елена Викторовна, к. б. н.,
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

ISBN 978-5-93929-242-9

© В. С. Митрофанов, Е. В. Свирцевская, 2013

© ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение.	7
Глава 1. Механизмы защиты млекопитающих против грибов <i>Aspergillus fumigatus</i>	11
1.1. Роль врожденной системы иммунитета в защите от патогенов, попадающих ингаляционным путем.	11
1.2. Антиген-специфический иммунный ответ на грибы <i>A. fumigatus</i>	25
Глава 2. Общие факторы патогенеза, эпидемиология, классификация и клинические формы аспергиллеза легких	34
2.1. Общие факторы патогенеза аспергиллеза	34
2.2. Частота выявления аспергиллеза легких	36
2.3. Классификация аспергиллеза легких	36
2.4. Клинические формы аспергиллеза легких	37
Глава 3. Инвазивный аспергиллез легких.	39
3.1. Эпидемиология и патогенез инвазивного аспергиллеза легких	39
3.2. Клиника острого инвазивного аспергиллеза легких.	42
3.3. Диагностика инвазивного аспергиллеза легких	44
3.4. Мониторинг инвазивного аспергиллеза	58
3.5. Лечение острого инвазивного аспергиллеза легких	59
3.6. Комбинированная антифунгальная терапия	78
3.7. Хирургическое лечение при инвазивном аспергиллезе	84
3.8. Эмпирическая терапия при лихорадке неясного генеза	87
3.9. Профилактика инвазивного аспергиллеза легких.	89
3.10. Профилактика нозокомиального (внутрибольничного) аспергиллеза	90
Глава 4. Хронические формы инвазивного аспергиллеза легких	91
4.1. Патогенез хронического некротического легочного аспергиллеза (ХНЛА)	91
4.2. Клиника и диагностика хронического некротического легочного аспергиллеза	96
4.3. Лечение хронического некротического легочного аспергиллеза.	104
Глава 5. Аспергиллемы легких	111
5.1. Общие сведения	111
5.2. Патогенез развития аспергиллем легких	111

5.3. Частота выявления аспергиллем легких	114
5.4. Клинические проявления аспергиллемы	115
5.5. Диагностика аспергиллем легких	116
5.6. Лечение аспергиллем легких.	121
5.7. Исходы и прогноз при аспергиллемах легких	126
Глава 6. Аллергические формы аспергиллеза легких.	128
6.1. Патогенез развития аллергических форм аспергиллеза легких .	128
6.2. Тяжелая бронхиальная астма с микогенной сенсibilизацией .	134
6.3. Экзогенный аллергический альвеолит и грибы рода <i>Aspergillus</i> . .	136
6.4. Аллергический бронхолегочный аспергиллез.	138
6.5. Клиника и диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза	143
6.6. Дифференциальная диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза	154
6.7. Лечение аллергического бронхолегочного аспергиллеза	155
Заключение	163
Список литературы.	164

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез
АТ-В — амфотерицин-В
АПК — антиген-представляющие клетки
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
БАЛТ — бронхоассоциированная лимфоидная ткань
ГКГС — главный комплекс гистосовместимости
ИАЛ — инвазивный аспергиллез легких
ИОП — индекс оптической плотности
ИФА — иммуноферментный анализ
КС — кортикостероиды
КТ — компьютерная томография
МБТ — микобактерии туберкулеза
МИК — минимальная ингибирующая концентрация
МРТ — магнитно-резонансная томография
ПХТ — полихимиотерапия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РП — реакция преципитации
ТКР — Т-клеточный рецептор
TNF- α — фактор некроза опухолей α
ХНЛА — хронический некротический аспергиллез легких
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ЭАА — экзогенный аллергический альвеолит
Af — грибы *Aspergillus fumigatus*
IFN- γ — интерферон γ
IgE — иммуноглобулин E
IgG — иммуноглобулин G
IL — интерлейкин
MBL — лектин, связывающий маннозу (*mannose binding lectin*)
SP-A, -B, -C, -D — сурфактанты A, B, C, D
PTX3 — пентраксин 3
RAMs — резидентные альвеолярные макрофаги
TLRs — Toll-подобные рецепторы (*toll-like receptors*)

PRRs — рецепторы, распознающие структуры патогенов (pattern recognition receptors)

MyD88 — транскрипционный фактор, проводящий сигнал системы TLRs и PRRs

NF- κ B — транскрипционный фактор, активирующий синтез цитокинов

CLR — лектиновые рецепторы С-типа

CTLL — С-типа лектин-подобные рецепторы

TGF- β — трансформирующий ростовой фактор β

Fc γ R — рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулина G класса

PMN — полиморфно-ядерные нейтрофилы

ВВЕДЕНИЕ

Грибы являются причиной распространенных инфекций по всему миру, перекрывая по числу инфекции, вызванные паразитами. Общее количество больных, погибающих от микотических инфекций, продолжает расти из-за старения населения и широкого использования иммуносупрессивной терапии. Оппортунистический патоген *Aspergillus fumigatus* (*Af*) является распространенным сапрофитным спорообразующим грибом, вызывающим инвазивные инфекции легких у больных со сниженным иммунитетом. Аспергиллез является также проблемой ветеринарной практики, особенно часто наблюдаемый у птиц. Гриб распространяется воздушным путем через конидии (споры), которые проникают в мелкие воздушные пути, где они могут оседать на поверхности эпителия, прорасти и вызывать инфекцию. Легочный эпителий имеет постоянный контакт с множеством патогенов и безвредных частиц, попадающих из окружающей среды, которые требуется регулярно удалять из организма. Это привело к развитию механизмов активного клиренса и иммунной защиты легких от окружающей агрессивной среды. В свою очередь, эволюционно развивались механизмы приспособления патогенов, позволяющие преодолеть эпителиальный барьер и использовать организм млекопитающих как резервуар роста грибов. Данная книга посвящена описанию механизмов контроля инфекции, вызванной грибом *Af*; типов инфекций, вызванных данным грибом; методов диагностики и дифференциальной диагностики аспергиллеза, а также современным методам лечения различных форм микозов, вызванных грибом *Af*. Аспергиллез часто называют «болезнью со многими лицами», поскольку особенностью течения этой инфекции является удивительное разнообразие ее клинических проявлений. Инвазивный аспергиллез обычно выявляют у больных с тяжелыми иммунодефицитами. У атопиков грибы *Aspergillus* spp. способны вызывать тяжелые аллергические реакции, сопровождающиеся формированием эозинофильных инфильтратов в легких и клиникой тяжелой

бронхиальной астмы. В других случаях в легочных полостях самого различного происхождения (например, посттуберкулезных) может развиваться большая грибная колония — аспергиллема, способная быть причиной легочных кровотечений. Необходимость четкой дифференциации клинических форм аспергиллеза обусловлена существенными различиями в диагностической и лечебной тактиках. Книга может являться пособием для студентов медицинских вузов, изучающих механизмы патогенеза микотических инфекций, а также руководством для практических врачей-микологов, к которым на прием приходят больные с легочными проблемами.

Грибы рода *Aspergillus*

Возбудителями аспергиллеза являются различные виды плесневых грибов рода *Aspergillus*, семейства *Aspergillae*, впервые описанные Р. А. Micheli в 1729 г. Только 10% грибов рода *Aspergillus* при определенных условиях могут образовывать формы полового спороношения. Их относят к классу *Ascomycetes*. Для большинства видов характерно только репродуктивное или конидиальное спороношение. В этом случае их относят к классу несовершенных грибов — *Deuteromycetes* или *Fungi imperfecti*. При микроскопическом исследовании патологического материала, полученного от больных аспергиллезом, обнаруживают свойственный грибу септированный мицелий толщиной 1,5–5 мкм (у *A. fumigatus* — 2–3 мкм), а иногда и характерные конидиальные головки. Также можно отметить морфологические изменения в структуре гриба, обусловленные нарастанием дистрофических и некробиотических изменений грибницы и клеток гриба [Хмельницкий О. К., 1973]. Эти изменения характеризуются набуханием цитоплазмы, утратой внутренней структуры, неравномерной шириной мицелия, редкостью конидиальных головок, которые могут утрачивать стеригмы, набуханием конидий до 10–15 мкм в диаметре. Сохранение тинкториальных свойств грибных клеток коррелирует с их жизнеспособностью [Хмельницкий О. К., Быков В. Л., 1988]. Диагностически достоверным критерием, позволяющим определить вид возбудителя, считается обнаружение в патологическом материале конидиальной головки. Головкой называют совокупность везикулы со стеригмами и цепочками конидий. Конидии могут быть гладкими или шероховатыми, округлой или овальной формы, светлых или

темных тонов, что определяет цвет колонии. У видов аспергиллов, имеющих половой цикл развития, образуются аскоспоры, заключенные по 4–8 клеток в специальных сумках — асках, группирующихся внутри клейстокарпиев — замкнутых образований округлой формы диаметром 80–350 мкм светло-желтого, оранжевого или ржаво-коричневого цвета, лежащих на поверхности или внутри субстрата. Строение головки, конидиеносца, стеригм, конидий, асков и аскоспор положено в основу характеристики видов и систематизации грибов рода *Aspergillus* (рис. 1).

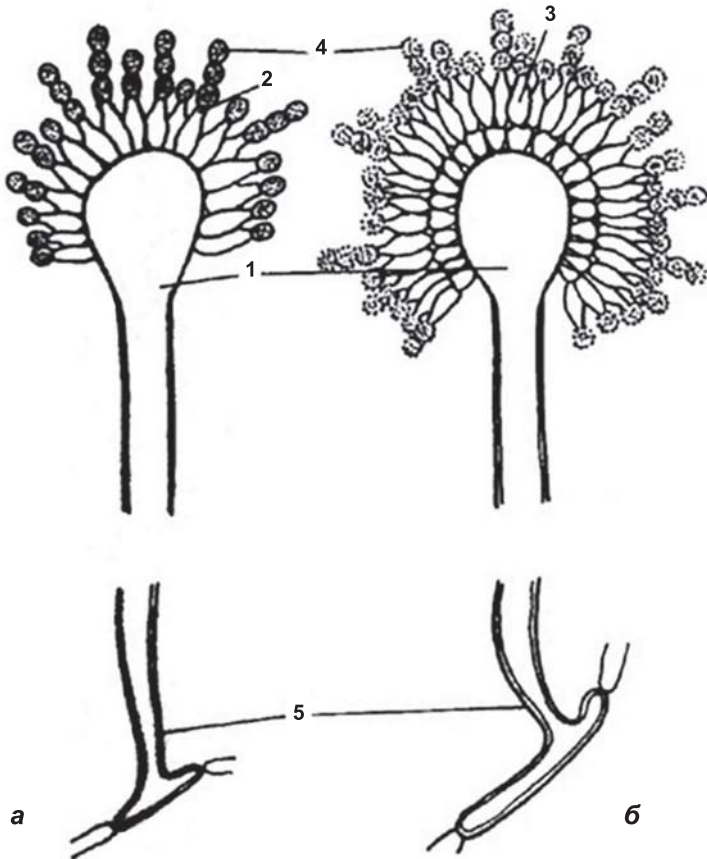


Рис. 1. Варианты строения грибов рода *Aspergillus* (по Raper и Dennell, 1965).
 Типичные конидиеносцы с одноярусными (а)
 и двухъярусными (б) стеригмами:

1 — апикальное расширение; 2 — стеригмы первого яруса;
 3 — стеригмы второго яруса; 4 — конидии; 5 — опорные клетки

- Szabo S., Kim S., Costa G. *et al.* A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. — *Cell*, 2000, vol. 100, p. 555–569.
- Tam C., Leung C., Noertjojo K. *et al.* Tuberculosis in Hong Kong-patient characteristics and treatment outcome. — *Hong Kong Med J*, 2003, vol. 9(2), p. 83–90.
- Taramelli D., Malabarba M., Sala G. *et al.* Production of cytokines by alveolar and peritoneal macrophages stimulated by *Aspergillus fumigatus* conidia or hyphae. — *J Med Vet Mycol*, 1996, vol. 34(1), p. 49–56.
- Taylor M., Bochner B. Flow cytometric analysis of blood monocytes and alveolar macrophages. — *Methods Mol Med*, 2000, vol. 44, p. 67–80.
- Terho E., Lammi S., Heinonen O. Seasonal variation in the incidence of farmer's lung. — *Int J Epidemiol*, 1980, vol. 9(3), p. 219–220.
- Thommi G., Bell G., Liu J., Nugent K. Spectrum of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients with chronic obstructive pulmonary disease. — *South Med J*, 1991, vol. 84(7), p. 828–831.
- Tomee J., Wierenga A., Hiemstra P., Kauffman H. — *J. Infect. Dis.*, 1997, vol. 176, p. 300.
- Tsubura E. Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma. Pulmonary Aspergilloma Study Group. — *Kekkaku*, 1997, vol. 72(10), p. 557–564 (Japanese).
- Ullmann A., Lipton J., Vesole D. *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. — *N Engl J Med*, 2007, Jan 25, vol. 356(4), p. 335–347. Erratum in: *N Engl J Med*, 2007, vol. 357(4), p. 428.
- Utz J., German J., Louria D. *et al.* Pulmonary aspergillosis with cavitation: iodide therapy associated with unusual electrolyte imbalance. — *New Engl J Med*, 1959, vol. 260, p. 264–268.
- Vaid M., Kaur S., Sambatakou H. *et al.* Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. — *Clin Chem Lab Med* 2007, vol. 45, p. 183–186.
- Van der Ent C., Hoekstra H., Rijkers G. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. — *Thorax*, 2007, vol. 62(3), p. 276–277.
- Van Rens M., Vernooy-Jeras R., Merton-de Ridder M. *et al.* Detection of immunoglobulins G and A to *Aspergillus fumigatus* by immunoblot analysis for monitoring *Aspergillus*-induced lung diseases. — *Eur Respir J*, 1998, vol. 11(6), p. 1274–1280.
- Walsh T., Anaissie E., Denning D. *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. — *Clin Infect Dis* 2008, vol. 46, p. 327.
- Walsh T., Shoham S., Petraitiene R. *et al.* Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. — *J Clin Microbiol*, 2004, vol. 42(10), p. 4744–4748.
- Wang J., Patterson R., Roberts M., Ghory A. The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. — *Am Rev Respir Dis*, 1979, vol. 120(1), p. 87–92.
- Wark P., Hensley M., Saltos N. *et al.* Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. — *J Allergy Clin Immunol*, 2003, vol. 111(5), p. 952–957.

- Washburn R., Gallin J., Bennett J. Oxidative killing of *Aspergillus fumigatus* proceeds by parallel myeloperoxidase-dependent and -independent pathways. — *Infect Immun*, 1987, vol. 55(9), p. 2088–2092.
- Watkins D., Badcock N., Thompson P. Itraconazole concentrations in airway fluid and tissue [letter]. — *Br J Clin Pharmacol*, 1992, vol. 33, p. 206–207.
- Weig M., Frosch M., Tinteln K. et al. Use of recombinant mitogillin for improved serodiagnosis of *Aspergillus fumigatus*-associated diseases. — *J Clin Microbiol*, 2001, vol. 39(5), p. 1721–1730.
- Werner J., Metz A., Horn D. et al. Requisite role for the dectin-1 beta-glucan receptor in pulmonary defense against *Aspergillus fumigatus*. — *J Immunol*, 2009, vol. 182(8), p. 4938–4946.
- Westeel V., Julien S., De Champs C. et al. Relationships of immunoglobulins E and G sensitization to respiratory function in dairy farmers. — *Eur Respir J*, 2000, vol. 16(5), p. 886–892.
- Wheat L., Hackett E., Durkin M. et al. Histoplasmosis-associated cross-reactivity in the BioRad Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay. — *Clin Vaccine Immunol*, 2007, vol. 14(5), p. 638–640.
- Wierzbicka M., Wesolowski S., Podsiadlo B., Bestry I. Treatment of patients with pulmonary aspergilloma with itraconazole. — *Pneumonologia i allergologia polska*, 1996, vol. 64(1–2), p. 59–63 (Polish).
- Willment J., Brown G. C-type lectin receptors in antifungal immunity. — *Trends Microbiol*, 2008, vol. 16(1), p. 27–32.
- Wingard J., Carter S., Walsh T. et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. — *Blood*, 2010, vol. 116(24), p. 5111–5118.
- Yamada K., Zoarski G., Rothman M. et al. An intracranial aspergilloma with low signal on T2-weighted images corresponding to iron accumulation. — *Neuroradiology*, 2001, Jul, vol. 43(7), p. 559–561.
- Yamazaki T., Kume, Yamashita E. et al. Epidemiology of visceral mycoses: analysis on data in «Annual of the pathological autopsy cases in Japan» (Abst. P-117) // In: 13th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Parma, 1997.
- Yang L., Johansson J., Ridsdale R. et al. Surfactant protein B propeptide contains a saponin-like protein domain with antimicrobial activity at low pH. — *J Immunol*, 2010, vol. 184(2), p. 975–983.
- Yousem S. The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. — *Hum Pathol*, 1997, vol. 28(6), p. 650–656.
- Yu V., Muder R., Poorsattar A. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: results from a three-year prospective study. — *Am J Med*, 1986, vol. 81, p. 249–254.
- Yuasa K., Goto H., Iguchi M. et al. Evaluation of the diagnostic value of the measurement of (1,3)-beta-D-glucan in patients with pulmonary aspergillosis. — *Respiration*, 1996, vol. 63(2), p. 78–83.
- Zelante T., Bozza S., De Luca A. et al. Th17 cells in the setting of *Aspergillus* infection and pathology. — *Med Mycol*, 2009, vol. 47, Suppl, p. 162–169.

- Zelante T., De Luca A., Bonifazi P. et al.* IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. — *Eur J Immunol*, 2007, vol. 37(10), p. 2695–2706.
- Zelensky, Gready.* From: *Glycobiology*, 2009, June, vol. 19(6), p. 568–575. doi: 10.1093/glycob/cwp032.
- Zendah I., Ayadi-Kaddour A., Gharsalli H. et al.* Coexistence of active tuberculosis, cancer and aspergilloma of the lung. — *Tunis Med*, 2011, vol. 89(4), p. 407.
- Zhang L., Ikegami M., Dey C. et al.* Reversibility of pulmonary abnormalities by conditional replacement of surfactant protein D (SP-D) in vivo. — *J Biol Chem*, 2002, vol. 277(41), p. 38709–38713.
- Zheng Y., Rudensky A.* Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. — *Nat Immunol*, 2007, vol. 8, p. 457–462.
- Zhu J., Min B., Hu-Li J. et al.* Conditional deletion of Gata3 shows its essential function in T(H)1-T(H)2 responses. — *Nat Immunol*, 2004, vol. 5, p. 1157–1165.
- Zmeili O., Soubani A.* Pulmonary aspergillosis: a clinical update. — *QJM*, 2007, vol. 100(6), p. 317–334.

В. С. Митрофанов

Е. В. Свирщевская

АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ

*Издание второе,
переработанное и дополненное*

ООО «Издательство ФОЛИАНТ»

190020, Санкт-Петербург, Нарвский пр., 18, оф. 502

тел./факс: (812) 325-39-86, 786-72-36

e-mail: foliant@peterlink.ru

<http://www.foliant.com.ru>

Подписано в печать 08.11.2013.

Формат 60×90 $\frac{1}{16}$. Печ. л. 11,5.

Гарнитура Таймс. Печать офсетная.

Тираж 750 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии «Лесник-Принт»
192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н.