



Hướng dẫn thực hành

NHIỄM NẤM ASPERGILLUS TRONG BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Tạ Bá Thắng¹

¹Bộ môn - Trung tâm Nội hô hấp, Bệnh viện Quân y 103

TÓM TẮT:

Aspergillus tồn tại rộng rãi trong tự nhiên, có thể lây nhiễm nhiều bộ phận trong cơ thể thông qua đường hô hấp. Thông thường, nhiễm *Aspergillus* thường xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng. Bệnh nhân COPD có nhiều nguy cơ nhiễm nấm trong đó có *Aspergillus*. Các thể nhiễm *Aspergillus* chủ yếu ở bệnh nhân COPD bao gồm nhiễm aspergilus xâm lấn, nhiễm aspergilus mạn tính và tăng nhạy cảm với aspergilus. Chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* ở bệnh nhân COPD có nhiều khó khăn. Chẩn đoán và điều trị nhiễm *Aspergillus* sớm ở bệnh nhân COPD sẽ góp phần nâng cao hiệu quả kiểm soát bệnh, giảm biến chứng và giảm tỷ lệ tử vong.

Từ khóa: Nhiễm nấm *Aspergillus*; Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Abstract: *Aspergillus* infection in chronic obstructive pulmonary diseases

Aspergillus exists widely in nature and can infect many parts of the body through the respiratory tract. Usually, *Aspergillus* infection often occurs in patients with severe immunodeficiency. COPD patients are at high risk of fungal infections, including *Aspergillus*. The main forms of *Aspergillus* infection in COPD patients include invasive pulmonary aspergillosis, chronic pulmonary aspergillosis, and *Aspergillus* hypersensitivity. Diagnosis and treatment of *Aspergillus* infection in COPD patients are difficult. Early diagnosis and treatment of *Aspergillus* infection in COPD patients will contribute to improving the effectiveness of disease control, reducing complications, and reducing mortality.

Keywords: *Aspergillus* infection; Chronic obstructive pulmonary disease.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Aspergillus là một loại nấm tồn tại rộng rãi trong tự nhiên, có thể lây nhiễm nhiều bộ phận trong cơ thể thông qua đường hô hấp. Thông thường, nhiễm *Aspergillus* thường xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng như mắc các bệnh nặng, giảm bạch cầu trung tính, bệnh bạch cầu, dùng corticosteroid toàn thân liều cao kéo dài, ghép tế bào gốc tạo máu và ghép tạng đặc [3, 4].

Ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic ostrucstive pulmonary disease - COPD) dễ bị nhiễm *Aspergillus* do sử dụng rộng rãi kháng sinh, corticosteroid, cùng với đặc điểm bệnh lý làm suy giảm miễn dịch tại chỗ và toàn thân. Các thể bệnh nhiễm *Aspergillus* ở bệnh nhân COPD, bao gồm tăng nhạy cảm *Aspergillus* (*Aspergillus* hypersensitivity), bệnh *Aspergillus* phổi mạn tính (Chronic pulmonary aspergillosis - CPA) và bệnh *Aspergillus* phổi xâm lấn (Invasive pulmonary aspergillosis - IPA) [1, 6].



Do các biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu và thiếu sự thống nhất tiêu chuẩn chẩn đoán, nên chẩn đoán sớm nhiễm *Aspergillus* ở bệnh nhân COPD rất khó khăn [1, 3, 4].

2. DỊCH TỄ

Tăng nhạy cảm *Aspergillus*: ước tính trên toàn cầu, tổng số bệnh nhân COPD tăng nhạy cảm với *Aspergillus* khoảng hơn 75 triệu. Tỷ lệ nhạy cảm cao nhất ở Châu Âu (dựa trên các nghiên cứu ở Bỉ và Vương quốc Anh): ở Bỉ, tỷ lệ lưu hành cao nhất (18,3%). Ngược lại, ở Colombia tỷ lệ lưu hành thấp nhất (7,9%) [2].

Bảng 1. Tần suất tăng nhạy cảm *Aspergillus* ở bệnh nhân COPD [2]

Địa điểm, tác giả, năm	Nhạy cảm <i>Aspergillus</i> (%)	Số bệnh nhân
Trung quốc, Jin và cộng sự, 2014	15	273
Bỉ, Everaerts và cộng sự, 2017	18,3	300
Ấn Độ, Agarwal và cộng sự, 2010	8,5	200
Anh, Bafadhel và cộng sự, 2014	13	128
Colombia, Le Pape và cộng sự, 2018	7,9	127

Nấm xâm nhập: các nghiên cứu cho thấy có khoảng 1,3% bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn có mắc COPD. Nghiên cứu về IPA ở bệnh nhân ICU, thấy 34% bệnh nhân IPA kèm COPD. Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân được khám nghiệm tử kết quả cho thấy IPA gặp ở 2,8% bệnh nhân, trong đó 44% bệnh nhân kèm COPD. Guinea và cộng sự cho thấy sự gia tăng IPA ở bệnh nhân COPD trong khoảng thời gian từ năm 2000 - 2007 (tỷ lệ mắc từ 0,7% - 1,3%). Tỷ lệ mắc phân bố khác nhau ở các vùng trên thế giới: mức thấp (14,8/100.000) ở Châu Đại Dương, mức cao (34,9/100.000) ở Châu Mỹ. Tỷ lệ tử vong do IPA không được điều trị nói chung là khoảng 100% [6, 8].

CPA: không có dữ liệu nào được công bố tỷ lệ mắc CPA ở bệnh nhân COPD, tuy nhiên ước tính có khoảng 33% bệnh nhân CPA mắc COPD. Một nghiên cứu tại Vương quốc Anh trong khoảng thời gian 8 năm cho thấy tỷ lệ bệnh nhân COPD gặp ở một phần ba bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* mạn tính (33,3%). Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 70 bệnh nhân CPA ở Hàn Quốc, thấy 35 (50%) bệnh nhân có COPD [5, 8].

3. CÁC THỂ BỆNH NHIỄM *ASPERGILLUS* Ở BỆNH NHÂN COPD

3.1. Nấm xâm nhập trong đợt cấp COPD

3.1.1. Yếu tố nguy cơ:



Nhiễm *Aspergillus* đang gia tăng và là một trong những nguyên nhân quan trọng gây đợt cấp bệnh COPD. Nguy cơ cao IPA ở người COPD bao gồm [8]:

- Sử dụng prednisone hệ thống trên 20 mg mỗi ngày hoặc dùng liều tích lũy liều trên 700 mg; hít liều cao glucocorticoid.
- Nhập viện thường xuyên và điều trị thường xuyên bằng kháng sinh phổ rộng
- Viêm mạn tính đường thở và nhu mô phổi dẫn đến thay đổi cấu trúc phổi làm suy giảm miễn dịch tại chỗ
- Các bệnh đi kèm như đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa, suy dinh dưỡng
- Nhiễm virus cúm và *cytomegalovirus*.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bệnh nhân COPD mắc IPA có các triệu chứng không điển hình và chủ yếu biểu hiện tình trạng viêm phổi kháng kháng sinh, kèm theo khó thở trầm trọng hơn. Biểu hiện lâm sàng chung bao gồm sốt, khó thở, tăng đờm, thở khò khè, ho ra máu và đau ngực.

Biểu hiện lâm sàng có thể cấp tính, bán cấp tính. *Aspergillus* xâm nhập cấp tính xảy ra nhanh chóng với biểu hiện lâm sàng từ vài ngày đến 3 - 4 tuần. Aspergillosis xâm nhập bán cấp tính (Sub-acute invasive aspergillus-SAIA) thường xảy ra ở những bệnh nhân không bị suy giảm miễn dịch nặng nhưng có thể bị suy nhược nặng và thường tiến triển chậm trong 4 - 12 tuần [1, 3].

Aspergillus xâm nhập có thể xâm nhập mạch máu và không xâm nhập mạch máu, trong đó xâm nhập mạch máu đặc biệt phổ biến ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có aspergillosis phổi xâm nhập. Xâm nhập mạch thường xâm nhập các động mạch phổi lớn dẫn đến huyết khối và nhồi máu phổi hoặc xâm nhập vào mạch ở trung tâm của các nốt được bao quanh bởi các sợi nấm. IPA không xâm nhập mạch gặp phổ biến ở những bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid, bao gồm cả bệnh nhân COPD [8, 9].

3.1.3. Cận lâm sàng

Xquang: Hình ảnh của IPA ở bệnh nhân COPD không đặc trưng chủ yếu gặp hình ảnh đông đặc và nốt không đặc hiệu.

Chụp cắt lớp vi tính (CT) ngực: tổn thương bao gồm thâm nhiễm, nốt, đông đặc, dấu hiệu Halo và dấu hiệu liềm khí (ít gặp ở thể không xâm nhập mạch máu). Dấu hiệu liềm khí thường gặp ở bệnh nhân giai đoạn muộn, tuy nhiên ít gặp ở bệnh nhân có COPD kết hợp [8].

Xét nghiệm nấm [1, 8, 9]:



- Soi trực tiếp hoặc cấy nấm từ các bệnh phẩm đường hô hấp dưới: có giá trị định hướng chẩn đoán.
- Xét nghiệm mô bệnh mẫu bệnh phẩm sinh thiết phổi: có giá trị xác định chẩn đoán nhưng không khả thi trên bệnh nhân liên quan đến chỉ định các kỹ thuật xâm lấn lấy bệnh phẩm.
- Xét nghiệm kháng nguyên trong huyết thanh và dịch phế quản: có độ nhạy thấp
- PCR máu, dịch phế quản: xác định nhanh nấm so với nuôi cấy, độ nhạy thấp (do thành tế bào của *Aspergillus* dày) và không phân biệt được giữa nhiễm nấm với nấm quần cư.

3.1.4. Chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm *Aspergillus* xâm nhập ở bệnh nhân COPD bao gồm [8]:

- Yếu tố cơ địa bệnh nhân: COPD ở GOLD 3 hoặc 4, có tiền sử sử dụng glucocorticoid dạng hít, uống hay tiêm tĩnh mạch.
- Lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh: khó thở không giảm khi điều trị bằng kháng sinh và các bất thường hình ảnh mới xuất hiện trong vòng 3 tháng qua.
- Vết sinh: soi trực tiếp thấy *Aspergillus* hoặc nuôi cấy *Aspergillus* dương tính hoặc dương tính với các kháng nguyên hoặc hai xét nghiệm kháng nguyên trong máu dương tính liên tiếp.

Những khó khăn trong chẩn đoán nhiễm nấm xâm nhập ở bệnh nhân COPD bao gồm [8, 9]:

- Biểu hiện lâm sàng không điển hình, chủ yếu biểu hiện như viêm phổi kháng kháng sinh và khó thở trầm trọng hơn
- Bệnh nhân đợt cấp COPD ít được nội soi phế quản hoặc sinh thiết phổi qua da để lấy mẫu mô học, do đó rất khó để xác định IPA.
- X quang bệnh nhân COPD thường biểu hiện tổn thương giống thâm nhiễm, đông đặc hoặc nốt, thiếu hình ảnh điển hình của IPA (dấu hiệu quầng sáng hoặc liềm khí) thường thấy ở bệnh nhân IPA.
- Xét nghiệm nấm ở bệnh nhân COPD mắc IPA còn hạn chế: khó lấy được mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới ở bệnh nhân COPD III-IV. Độ nhạy của *Aspergillus* trong các mẫu hô hấp dưới thấp. Rất khó để phân biệt giữa nấm quần cư và nhiễm trùng ngay cả khi *Aspergillus* được phát hiện trong đường hô hấp dưới.
- Xét nghiệm galactomannan (GM) dịch rửa phế quản là xét nghiệm tốt nhất cho chẩn đoán trong thực hành lâm sàng, nhưng khó xét nghiệm hai mẫu dịch rửa phế quản liên tiếp để chẩn đoán IPA ở bệnh nhân COPD. Ngoài ra, khi bệnh nhân được điều trị kháng sinh, đặc biệt là piperacillin-tazobactam và amoxicillin-acid clavulanic, kết quả GM sẽ có dương tính giả.



- Do sử dụng glucocorticoid và tình trạng miễn dịch ở bệnh nhân COPD, việc phát hiện kháng thể thường không phù hợp với IPA ở bệnh nhân COPD.

Vì vậy, đối với bệnh nhân COPD có nguy cơ cao mắc IPA, cần kết hợp nhiều xét nghiệm để đưa ra chẩn đoán phù hợp.

Bảng 2. Các mức độ chẩn đoán IPA [8]

Mức độ chẩn đoán	Các tiêu chuẩn
Xác định	Xét nghiệm mô bệnh học hoặc tế bào học của mẫu sinh thiết hoặc chọc hút bằng kim nhỏ thu được từ bất kỳ tổn thương phổi đã tồn tại <3 tháng cho thấy sợi nấm <i>Aspergillus</i> và kèm theo bất kỳ dấu hiệu nào sau đây: 1) Nuôi cấy <i>Aspergillus</i> spp. dương tính với bất kỳ mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới 2) Xét nghiệm kháng thể/kháng nguyên trong huyết thanh dương tính với <i>A. fumigatus</i> (bao gồm cả kết tủa). 3) Xác nhận sợi nấm <i>Aspergillus</i> bằng phương pháp sinh học phân tử hoặc miễn dịch và/hoặc nuôi cấy
Nhiều khả năng	Xét nghiệm mô bệnh học hoặc tế bào học của mẫu sinh thiết hoặc chọc hút bằng kim nhỏ thu được từ bất kỳ tổn thương phổi đã tồn tại <3 tháng cho thấy sợi nấm <i>Aspergillus</i> HOẶC bệnh nhân COPD thường xuyên điều trị steroid và bệnh mức độ nặng (GOLD III hoặc IV) với tình trạng khó thở nặng gần đây, hình ảnh ngực gợi ý (chụp X quang hoặc chụp CT; <3 tháng) và một trong những tiêu chuẩn sau: 1) Cấy và/ hoặc soi trực tiếp bệnh phẩm đường hô hấp dưới dương tính <i>Aspergillus</i> 2) Xét nghiệm kháng thể trong huyết thanh dương tính <i>A. fumigatus</i> (bao gồm cả chất kết tủa). 3) Hai lần huyết thanh dương tính liên tiếp với galactomannan
Ít khả năng	Bệnh nhân COPD thường xuyên điều trị steroid và bệnh mức độ nặng (GOLD III hoặc IV) với tình trạng khó thở nặng gần đây, hình ảnh ngực gợi ý (chụp X quang hoặc chụp CT; <3 tháng) nhưng cấy hoặc soi trực tiếp bệnh phẩm đường hô hấp dưới âm tính <i>Aspergillus</i> hoặc xét nghiệm huyết thanh âm tính



Nấm quần cư	Bệnh nhân COPD có kết quả nuôi cấy <i>Aspergillus</i> dương tính từ bệnh phẩm đường hô hấp dưới nhưng không có khó thở cấp, có thất phế quản hoặc thâm nhiễm mới ở phổi
-------------	---

3.1.5. Điều trị:

Liệu pháp điều trị dự phòng *Aspergillus* không được khuyến cáo ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Liệu pháp kháng nấm được khuyến cáo cho bệnh nhân đã được xác định chẩn đoán và nhiều khả năng chẩn đoán.

Điều trị kháng nấm theo kinh nghiệm có thể được xem xét ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao, khó thở trầm trọng gần đây, không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh và/hoặc thất bại với glucocorticoid và gần đây có nhiều nốt mờ phân bố dọc theo đường thở trên Xquang. Voriconazole được khuyến cáo là lựa chọn điều trị đầu tiên, sau đó là amphotericin B liposome. Các azole khác (posaconazole, isavuconazole) ít được sử dụng hơn [8, 9].

3.2. Nhiễm *Aspergillus* mạn tính ở bệnh nhân COPD

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

CPA thường gặp do *Aspergillus fumigatus* gây ra. Các triệu chứng lâm sàng bao gồm ho mạn tính, khó thở, đau ngực và ho ra máu có thể đe dọa tính mạng. Các triệu chứng toàn thân như đổ mồ hôi đêm, chán ăn, giảm cân và khó chịu thường nổi bật [1].

Các thể bệnh [5, 6]:

- U nấm *Aspergillus* (Aspergilloma) đơn độc: triệu chứng nổi bật nhất là ho ra máu từng đợt tái diễn nhiều lần. Hầu hết bệnh nhân u nấm *Aspergillus* ho ra máu nhẹ, tuy nhiên u nấm *Aspergillus* trong hang di sót có thể gây ho ra máu nặng hoặc rất nặng.
- Bệnh nấm *Aspergillus* phổi mạn tính thể xơ hóa (Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis - CFPA): Xơ phổi lan rộng ít nhất hai thùy, giảm chức năng phổi nhiều, biểu hiện chính là khó thở, đặc biệt khi hoạt động thể lực.
- Thể nốt: hầu hết các bệnh nhân không có triệu chứng và thường được phát hiện bằng chụp Xquang ngực.
- Bệnh nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn bán cấp hay còn gọi nấm phổi *Aspergillus* hoại tử mạn tính (Subacute invasive aspergillosis hoặc chronic necrotising pulmonary aspergillosis - SAIA hoặc CNPA): thường có ho mạn tính, khạc đờm, sốt và các triệu chứng toàn thân. Chỉ có khoảng 15% bệnh nhân có ho ra máu.



3.2.2. Chẩn đoán hình ảnh:

Hình ảnh tổn thương trên Xquang và CT ngực bao gồm biểu hiện của CPA và biểu hiện của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [5].

3.2.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán CPA cần đáp ứng các tiêu chuẩn sau [1, 5, 7]:

- Có các hình ảnh tổn thương điển hình trên chẩn đoán hình ảnh ngực.
- Có bằng chứng trực tiếp nhiễm *Aspergillus* hoặc phản ứng miễn dịch dương tính với *Aspergillus*
- Diễn biến của bệnh ít nhất 3 tháng và một số bệnh khác (lao, nhiễm NTM...) được loại trừ.

Ở bệnh nhân COPD, Xquang hoặc CT ngực nên được thực hiện khi có biểu hiện lâm sàng gợi ý CPA. Nếu trên hình ảnh ngực gợi ý nhiễm *Aspergillus* mạn tính cần được làm các xét nghiệm vi sinh để xác định chẩn đoán.

3.2.4. Điều trị:

Điều trị đặc hiệu: lựa chọn phác đồ điều trị kháng sinh chống nấm phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng và thể bệnh, tình trạng diễn biến của bệnh nhân. Ưu tiên sử dụng thuốc uống nhóm azol. Các thuốc kháng nấm đường tiêm chỉ sử dụng trong trường hợp: bệnh nặng, thất bại lâm sàng, không dung nạp, có bằng chứng vi sinh kháng azol hoặc bệnh nhân không sử dụng được thuốc qua đường uống. Cần theo dõi, phát hiện và xử trí tác dụng không mong muốn của thuốc kháng nấm, cũng như tránh các tương tác thuốc giữa thuốc kháng nấm với các thuốc khác (Corticosteroid...) đang sử dụng cho người bệnh [5, 7].

3.3. Tăng nhạy cảm *Aspergillus* (*Aspergillus* sensitisation) ở bệnh nhân COPD

Tăng nhạy cảm với *Aspergillus* ở bệnh nhân COPD chiếm 35% - 55%. Thường do *Aspergillus fumigatus*. Tỷ lệ của nhạy cảm với *Aspergillus* (*Aspergillus* sensitisation - AS) và bệnh *Aspergillus* phổi-phế quản dị ứng (Allergic bronchopulmonary aspergillosis - ABPA) ở bệnh nhân COPD lần lượt là 8,5% và 1,0% [2].

Bệnh nhân COPD có tăng nhạy cảm *Aspergillus* thường có giãn phế quản kèm theo và FEV1 thấp. Cơ chế ABPA liên quan đến COPD còn chưa rõ.

Tăng nhạy cảm với *Aspergillus* thường kết hợp với các triệu chứng nặng hơn, các đợt cấp thường xuyên hơn và chức năng phổi kém hơn [2, 3].

Hình ảnh X quang và CT: Chủ yếu bình thường, có thể có hình ảnh đặc trưng là đông đặc phổi hoặc có các hình ảnh khác như đường ray xe điện, ngón tay đi găng (finger-in-glove opacities), giãn phế quản trung tâm. Giai đoạn tiến triển nặng có hình ảnh xơ và xẹp phổi [1, 2].



Chẩn đoán ABPA: Tiêu chuẩn chẩn đoán của ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology-Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis) (2013) bao gồm [1, 2]:

- Yếu tố cơ địa dị ứng
- Tiêu chuẩn bắt buộc:
 - Test da với kháng nguyên *Aspergillus* dương tính hoặc *Aspergillus fumigatus*-IgE >0.35 kUA/l
 - IgE toàn phần >1000 IU/ml
- Tiêu chuẩn khác (có 2 trong 3):
 - Eosinophil máu >500 cells/ μ l
 - Thâm nhiễm phổi thoáng qua trên X quang
 - IgG kháng *A. fumigatus* (+)

Điều trị:

- Nguyên tắc: chống viêm để chặn phản ứng tăng miễn cảm (Corticosteroids); kháng sinh chống nấm để giảm tải lượng nấm trong đường thở
- Corticosteroid chủ yếu sử dụng đường uống, tác dụng làm giảm IgE toàn phần trong huyết thanh và tăng bạch cầu ái toan ngoại vi, cải thiện các triệu chứng, giảm hiệu giá *Aspergillus* và cải thiện các bất thường trên X quang và chức năng phổi. Itraconazole hoặc voriconazole đã được khuyến cáo, thời gian điều trị 3 - 5 tháng [2, 4, 6].

4. KẾT LUẬN

COPD gây ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe toàn cầu và có nhiều nguy cơ nhiễm nấm trong đó có *Aspergillus*. Các thể nhiễm *Aspergillus* chủ yếu ở bệnh nhân COPD bao gồm nhiễm *Aspergillus* xâm lấn, nhiễm *Aspergillus* mạn tính và tăng nhạy cảm với *Aspergillus*. Chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* ở bệnh nhân COPD có nhiều khó khăn. Phát hiện, chẩn đoán sớm và điều trị nhiễm *Aspergillus* kịp thời ở bệnh nhân COPD sẽ góp phần nâng cao hiệu quả kiểm soát bệnh, giảm biến chứng và giảm tỷ lệ tử vong.



Địa chỉ tác giả liên hệ: tabathang123@gmail.com

Ngày nhận: 25/10/2025

Ngày chấp nhận: 12/11/2025

Phản biện: PGS.TS.BS. Đinh Ngọc Sỹ, GS.TS.BS. Đỗ Quyết

Tài liệu tham khảo

1. Liang Guo, Xiulin Wu, Xueling Wu. Aspergillus infection in chronic obstructive pulmonary diseases. Clin Respir J. 2023;17:129-138
2. Tiew PY, Narayana JK, Quek MSL, et al. Sensitisation to recombinant Aspergillus fumigatus allergens and clinical outcomes in COPD. Eur Respir J 2023; 61: 2200507 [DOI: 10.1183/ 13993003.00507-2022].
3. Out A., Kosmidis C., Mathioudakis AG. Ibe C., Denning DW. The clinical spectrum of aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease. Infection (2023) 51:813-829.
4. Hammond EE., McDonald CS. Vestbo J., Denning DW. The global impact of Aspergillus infection on COPD. BMC Pulmonary Medicine (2020) 20:241.
5. Mahmouda EM., Galal El-Din MM. et al. Pulmonary fungal infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty, Girls, Vol. 3 No. 1, January-April 2019
6. Guinea J., Torres-Narbona M., Gijo'n P., Mun'oz P. et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 870-877.
7. Tiew PY., Thng KX., Chotirmall SH. Clinical Aspergillus Signatures in COPD and Bronchiectasis. J. Fungi 2022, 8: 480.
8. Bulpa P., Dive A., Sibille Y.. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007; 30: 782-800.
9. Bafadhel M., McKenna S., Agbetile J. Aspergillus fumigatus during stable state and exacerbations of COPD. Eur Respir J 2014; 43: 64-71.