

Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний

По материалам: D.W.Denning, J.Cadranel, C.Beigelman-Aubry, F.Ader, A.Chakrabarti, S.Blot, A.J.Ullmann, G.Dimopoulos, Ch.Lange on behalf of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. *Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur. Respir. J.* 2016; 47: 45–68. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015

Резюме

Хронический легочный аспергиллез (ХЛА) — нечастое и труднодиагностируемое легочное заболевание, осложняющее многие другие респираторные заболевания. В настоящее время в Европе насчитывается около 240 тыс. больных ХЛА. Наиболее распространенной формой ХЛА является кавитарный ХЛА (ХКЛА) (с формированием полостей), который при отсутствии лечения может трансформироваться в хронический фиброзирующий ХЛА. К менее частым проявлениям ХЛА относятся аспергиллезные узлы и одиночная аспергиллема. Все перечисленные изменения встречаются у иммунонекомпromетированных пациентов с различными заболеваниями легких. Подострый инвазивный легочный аспергиллез (ранее называвшийся хроническим некротизирующим легочным аспергиллезом) — это быстро прогрессирующая (< 3 мес.) инфекция, обычно диагностируемая у больных с умеренным иммунодефицитом, которая должна лечиться как инвазивный аспергиллез. Диагностика и ведение больных ХЛА ранее рассматривалось в единичных клинических рекомендациях. В связи с этим была создана группа экспертов для разработки клинических, рентгенологических и микробиологических рекомендаций. При диагностике ХЛА требуется сочетание следующих признаков: одна или несколько полостей с грибковым конгломератом внутри или без такового либо узлы при лучевом обследовании легких; прямое подтверждение аспергиллезной инфекции (путем микроскопии или посева биопсийного материала) или иммунологическая реакция на *Aspergillus spp.* при исключении альтернативного диагноза. Все признаки должны наблюдаться в течение ≥ 3 мес. Уровень антител к *Aspergillus* (преципитины) повышен у > 90 % больных. В случае технической возможности рекомендуется хирургическое удаление аспергиллемы, желательнее методом видеоассистированной торакокопии. При ХКЛА рекомендуется длительная пероральная противогрибковая терапия для улучшения состояния в целом и устранения респираторных симптомов, прекращения кровохарканья и предотвращения прогрессирования заболевания. Рекомендуется тщательное мониторирование сывороточной концентрации азола, лекарственного взаимодействия и возможных токсических эффектов. Кровохарканье и легочное кровотечение можно устранить с помощью транексамовой кислоты и эмболизации бронхиальных артерий, реже — с помощью хирургической резекции легкого. Кровохарканье может служить признаком неэффективности лечения и / или резистентности к противогрибковым препаратам. Больные с одиночным аспергиллезным узлом нуждаются в противогрибковой терапии только при невозможности резекции, а при множественных аспергиллезных узлах противогрибковая терапия может дать существенный терапевтический эффект. Такие больные нуждаются в тщательном наблюдении.

Ключевые слова: хронический легочный аспергиллез, аспергиллема, аспергиллезные узлы, кавитарный хронический легочный аспергиллез, диагностика, лечение, триазолы.

Для цитирования: Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний. *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 657–679. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-657-679

Diagnosis and treatment of chronic pulmonary aspergillosis: clinical guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society

Abstract

Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is infrequent respiratory disease which is difficult for diagnosis and can complicate other respiratory diseases and conditions. Currently, there are about 240,000 CPA patients in Europe. The most prevalent variant of CPA is chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) which could progress to chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) when is untreated. Aspergillus nodules and single aspergilloma are less frequent clinical variants of this disease. All clinical variants of aspergillosis could be found in non-immunocompromised patients with different underlying pulmonary disorders. Subacute invasive pulmonary aspergillosis, which was referred to as chronic necrotising pulmonary aspergillosis, is the most rapidly progressive clinical variant of the infection (< 3 months); it is typically diagnosed in moderately immunocompromised patients and should be treated as invasive aspergillosis. Diagnosis and management of CPA patients were previously described in sporadic guidelines. Due to this, expert group have been convened to develop clinical, radiological and microbiological guidelines. Diagnosis of CPA requires a combination of the following criteria existing for 3 months or more: one or more cavities in the lungs with or without fungal mass inside or nodules found on radiological examination; direct evidence of Aspergillus infection (using microscopic examination or biopsy culturing) or immunological response to Aspergillus spp. and exclusion of alternative diseases. Antibodies against Aspergillus spp. (precipitins) are increased in > 90% of patients. Aspergilloma should be resected if technically possible; video-assisted thoracic surgery is preferable. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis requires long-term oral antifungal therapy to improve the patients' health and respiratory symptoms, to arrest haemoptysis and prevent the disease progression. Azole serum concentration and drug interaction should be thoroughly monitored to avoid toxic effects. Haemoptysis could be arrested using therapy with tranexamic acid or bronchial artery embolization; surgical resection of the lung is rarely required. Haemoptysis could

indicate therapeutic failure and / or resistance to antifungals. Patients with a single *Aspergillus* nodule need antifungal therapy only if surgical resection is impossible. Antifungal therapy could be beneficial in patients with multiple *Aspergillus* nodules; these patients need careful follow-up.

Key words: chronic pulmonary aspergillosis, aspergilloma, aspergillus nodules, chronic cavitary pulmonary aspergillosis, diagnosis, treatment, triazoles.

For citation: Diagnosis and treatment of chronic pulmonary aspergillosis: clinical guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 657–679 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-657-679

Хронический легочный аспергиллез (ХЛА) впервые описан как фатальное заболевание в 1842 г. в Эдинбурге (Великобритания) [1], а первый опыт терапии амфотерицином опубликован в 1957 г. у больного ХЛА на фоне туберкулеза [2]. Рентгенологическая картина аспергиллемы впервые описана в 1938 г. во Франции как «большая мицетомы внутри бронхоэктазов» [3]. К середине XX в. получено множество клинических описаний аспергиллемы. В 1959 г. предложена классификация аспергиллеза, в которой использован термин «мицетомы», тогда как сегодня этот термин обозначает только подкожную грибковую инфекцию [4]. В 1960-х годах в Великобритании открыты антитела к *Aspergillus* [5], которые использовались как способ подтверждения грибковой природы округлых грибковых конгломератов («грибковых шаров»), выявляемых при проведении рентгенографии (РГ) или компьютерной томографии (КТ). Термины полуинвазивного [6] и хронического некротизирующего легочного аспергиллеза (ХНЛА) [7] введены в начале 1980-х годов. К тому времени с помощью достижений торакальной хирургии от аспергиллемы излечены несколько пациентов с одиночными очагами поражения; известно, что при множественных полостях (сложная аспергиллема) исход заболевания неблагоприятный [8, 9]. В литературе описаны единичные случаи терапии амфотерицином В [10] и первые открытые исследования итраконазола, хотя и без стандартизованных критериев эффективности, все же показали частичное клиническое улучшение без изменений РГ-картины [11]. В 2003 г. предложены критерии диагностики и стратификации больных [10], которые затем были обновлены [12, 13]. Выполнено несколько проспективных исследований по лечению аспергиллеза [14–16]. Подсчитан ущерб от ХЛА в мировом масштабе, включая ХЛА на фоне туберкулеза легких ($n = 1,74$ млн), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) ($n = 411\ 000$) и саркоидоза ($n = 72\ 000$) [17–19], при этом показано всемирное значение данной проблемы.

Изучение ХЛА обусловлено высокой распространенностью этого заболевания, в частности разработаны методы диагностики и четкие критерии эффективности противогрибковой терапии. Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* – ESCMID) в сотрудничестве с Европейской конфедерацией медицинской микологии (*European Confederation of Medical Mycology* – ЕСММ) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society* – ERS) раз-

работаны клинические рекомендации по диагностике и ведению ХЛА. В 2000 г. Обществом инфекционных заболеваний Америки опубликованы подробные рекомендации по ведению больных с аспергиллемой [20], обновленные в 2008 г. [21], согласно которым при одиночной аспергиллеме рекомендуется резекция как оптимальный метод лечения (сила рекомендаций В, качество доказательств III), при хроническом кавитарном легочном аспергиллезе (ХКЛА) – длительная лекарственная терапия итраконазолом или вориконазолом (сила рекомендация В, качество доказательств III). В то же время клинические рекомендации для лечения ХЛА отсутствуют.

Методы

Экспертами Исследовательской группы по грибковым инфекциям ESCMID (*European Fungal Infection Study Group* (EFISG) – F.Ader, C.Beigelman-Aubry, A.Chakrabarti, D.W.Denning, A.J.Ullmann и ERS – S.Blot, J.Cadranel, G.Dimopoulos, C.Lange) проведен поиск опубликованных и неопубликованных работ. Документы и обзоры обсуждались по электронной почте, на телеконференциях и при личных встречах (2014). Достигнуто единое мнение по определению заболевания, диагностике, лечению и мониторингованию; рекомендации были оценены по силе и качеству доказательств. Первоначальный вариант рекомендаций был представлен для широкого обсуждения на Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2014). Окончательный вариант рекомендаций получен в результате соглашения между членами экспертной группы и одобрен Советами ERS и ESCMID.

Поиск соответствующих научных публикаций проводился в базе данных PubMed. Использовались основные ключевые слова «*chronic pulmonary aspergillosis*», «*chronic cavitary pulmonary aspergillosis*», «*chronic necrotizing pulmonary aspergillosis*» и «*aspergilloma*». Время поиска не ограничивалось. Последний поиск литературы выполнен в августе 2014 г., однако в процессе написания рекомендаций добавлялись новые данные. При поиске литературы не было ограничений по типу и языку публикаций. По ссылкам в отобранных статьях выполнялся поиск дополнительных публикаций. Помимо этого эксперты искали и неопубликованные исследования в виде абстрактов, представленных на конференциях, в основном через сайт www.aspergillus.org.uk – всемирный интернет-ресурс по *Aspergillus* с еженедельным обновлением базы данных. Анализировались статьи, описания клинических случаев, обзоры литературы

Таблица 1
Сила рекомендаций
Table 1
Strength of recommendation grades

Сила рекомендаций	Описание
A	ESCMID (EFISG), ECMM и ERS полностью поддерживают применение этой рекомендации
B	ESCMID (EFISG), ECMM и ERS умеренно поддерживают применение этой рекомендации
C	ESCMID (EFISG), ECMM и ERS слабо поддерживают применение этой рекомендации
D	ESCMID (EFISG), ECMM и ERS не рекомендуют использовать данный метод

Примечание: ESCMID (European Fungal Infection Study Group) – Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний; EFISG – Исследовательская группа по грибковым инфекциям ESCMID; ECMM (European Confederation of Medical Mycology) – Европейская конфедерация медицинской микологии; ERS (European Respiratory Society) – Европейское респираторное общество. Notes. ESCMID: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; EFISG: ESCMID Fungal Infections Study Group; ECMM: European Confederation of Medical Mycology; ERS: European Respiratory Society.

и абстракты протоколов крупных мероприятий. Публикации на другом языке, помимо английского, должны были иметь абстракт на английском языке.

Методы для оценки качества доказательств и для достижения консенсуса при выработке рекомендаций были описаны ранее [22]. Определение силы рекомендаций приведено в табл. 1. Качество и источник (при необходимости) опубликованных доказательств показаны в табл. 2. Разделение качества доказательств на 3 уровня может привести к тому, что множество опубликованных доказательств будут отнесены к уровню II. Сила рекомендаций и качество доказательств оценивались отдельно, в результате в некоторых рекомендациях, например с низким уровнем доказательств, полностью поддерживались определенные процедуры.

Таблица 2
Качество и источники доказательств
Table 2
Quality of evidence levels and source of evidence

Качество доказательств	Описание
I	Доказательства основаны на результатах как минимум 1 хорошо спланированного РКИ, основная цель которого совпадает с данными рекомендациями
II	Доказательства основаны на результатах как минимум 1 хорошо спланированного клинического исследования без рандомизации; когортных или случай-контролируемых аналитических исследований (преимущественно проведенных в > 1 центре); клинических исследований с множественными контрольными точками или значимых результатах неконтролируемых экспериментов
r	Метаанализ или систематический обзор РКИ
t	Доказательства перенесены из других когорт больных или аналогичных ситуаций
h	Для сравнения использовался исторический контроль
u	Неконтролируемые исследования
a	Опубликованные абстракты, представленные на международных симпозиумах или конференциях
III	Доказательства основаны на мнении авторитетных экспертов и их клиническом опыте, описаниях клинических случаев или заключениях экспертных комитетов

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Согласительные определения ХЛА

Наиболее частой формой легочного аспергиллеза являются ХЛА и ХКЛА. При отсутствии лечения они могут прогрессировать до хронического фиброзирующего легочного аспергиллеза (ХФЛА). Менее частыми проявлениями ХЛА являются аспергиллезные

Таблица 3
Диагностические критерии для выбора тактики ведения больных хроническим легочным аспергиллезом
Table 3
Diagnostic criteria for different management of chronic pulmonary aspergillosis

Термин	Описание
Простая аспергиллема	Одиночная полость в легком, содержащая «грибковый шар», выявленная при серологическом или микробиологическом подтверждении инфекции <i>Aspergillus spp.</i> у иммунонекомпрометированного больного при минимальной симптоматике или ее отсутствии и при отсутствии рентгенологического прогрессирования как минимум в течение 3 мес. наблюдения
ХКЛА	≥ 1 полости в легких (с толстыми или тонкими стенками), возможно, содержащие ≥ 1 аспергиллемы или другой внутриполостной материал неправильной формы, выявленные при серологическом или микробиологическом подтверждении инфекции <i>Aspergillus spp.</i> , с выраженными легочными или системными проявлениями и явным рентгенологическим прогрессированием (появление новых полостей, нарастание перикавитарной инфильтрации или фиброза) в течение по крайней мере 3 мес. наблюдения
ХФЛА	Выраженная фиброзная деструкция в ≥ 2 долях легкого, которая является осложнением ХКЛА и приводит к значительному снижению легочной функции. Выраженная фиброзная деструкция 1 доли легкого с образованием полости расценивается как ХКЛА с поражением этой доли. Фиброз обычно проявляется консолидацией, но возможно и образование больших полостей в окружении фиброза
Аспергиллезные узлы	≥ 1 узла с полостями внутри или без таковых представляют собой нечастую форму ХЛА. Они могут походить на туберкулему, рак легкого, кокцидиомикоз или другие заболевания; окончательный диагноз устанавливается гистологически. Несмотря на нередкое развитие некроза, тканевая инвазия не выявляется
ПИА (ХНЛА, полуинвазивный аспергиллез)	Инвазивный аспергиллез, обычно у больных с небольшим иммунодефицитом, возникает в течение 1–3 мес. с различными рентгенологическими проявлениями, включающими образование полостей, прогрессирующую консолидацию с формированием абсцессов. При биопсии в пораженной легочной ткани выявляются гифы, результаты микробиологического исследования соответствуют инвазивному аспергиллезу, в секрете дыхательных путей и крови выявляется антиген <i>Aspergillus GM</i>

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; ХКЛА – хронический кавитарный легочный аспергиллез; ХФЛА – хронический фиброзирующий легочный аспергиллез; ПИА – подострый инвазивный аспергиллез; ХНЛА – хронический некротизирующий легочный аспергиллез; GM – галактотамнан.

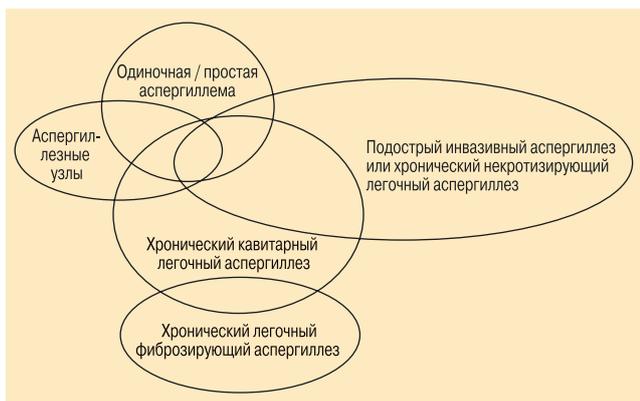


Рис. 1. Различные формы хронического легочного аспергиллеза, в т. ч. нередко встречающиеся перекрестные формы
Figure 1. A schematic to illustrate the different forms of chronic pulmonary aspergillosis, in particular the overlap that is often seen

узлы и одиночная аспергиллема. Все эти варианты встречаются у иммунонекомпromетированных больных с предшествующими или существующими легочными заболеваниями. Подострый инвазивный аспергиллез (ПИА) легких, ранее называвшийся ХНЛА, – это наиболее быстро прогрессирующая (< 3 мес.) форма, обычно выявляемая у больных с умеренной иммунокомпрометацией [23]. Итоговые определения приведены в табл. 3 и на рис. 1.

Аспергиллема

Это морфологическое проявление грибкового конгломерата («грибкового шара»), состоящего из гифов гриба и экстрацеллюлярного матрикса. Это наиболее типичное проявление ХЛА, которое обычно визуализируется при проведении КТ легких в легочной или плевральной полости или в эктазированной бронхе. Аспергиллема может присутствовать при любой форме ХЛА, кроме аспергиллезных узлов. Аспергиллема считается поздним проявлением заболевания, которое формируется в результате поверхностного роста гриба в полости. Другие грибы, кроме *Asergillus*, крайне редко формируют «грибковый

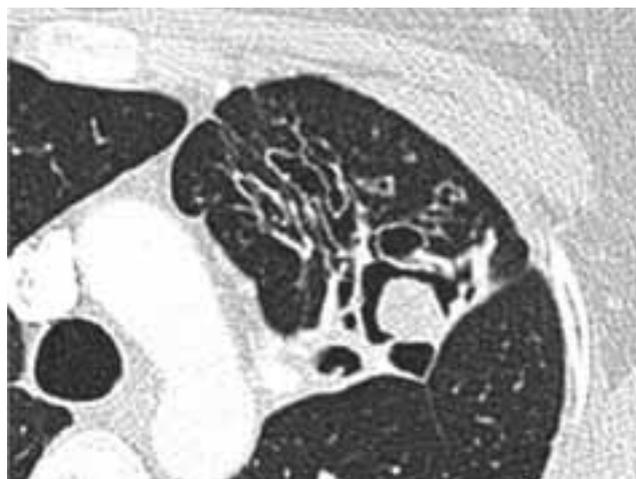


Рис. 2. Простая аспергиллема, которая развилась внутри посттуберкулезного фиброателектаза верхней доли левого легкого с мешотчатыми бронхоэктазами. Больному выполнена хирургическая видеоассистированная торакоскопическая (ВТС) резекция в связи с рецидивирующим кровохарканьем и необходимостью назначения антикоагулянтной терапии
Figure 2. Simple aspergilloma that developed within a post-tuberculous cicatricial atelectasis of the left upper lobe with saccular bronchiectasis. Surgical resection by video-assisted thoracic surgery was performed because of recurrent haemoptysis and a requirement for anticoagulant therapy

шар». Симптом «воздушного серпа», или «полумесяца», также типичен для инвазивного легочного аспергиллеза, когда содержимое полости представляет собой некротизированную легочную ткань, содержащую *Aspergillus* (или другой гриб). Последний феномен также называется секвестрацией микотического легкого и встречается у иммунокомпрометированных больных. Аспергиллема является высокоспецифичным признаком ХЛА, но для подбора терапии требуется дополнительная информация.

Простая (одиночная) легочная аспергиллема

Простая (одиночная) легочная аспергиллема представляет собой одиночный «грибковый шар» в одиночной полости легочной ткани. Он не прогрессирует

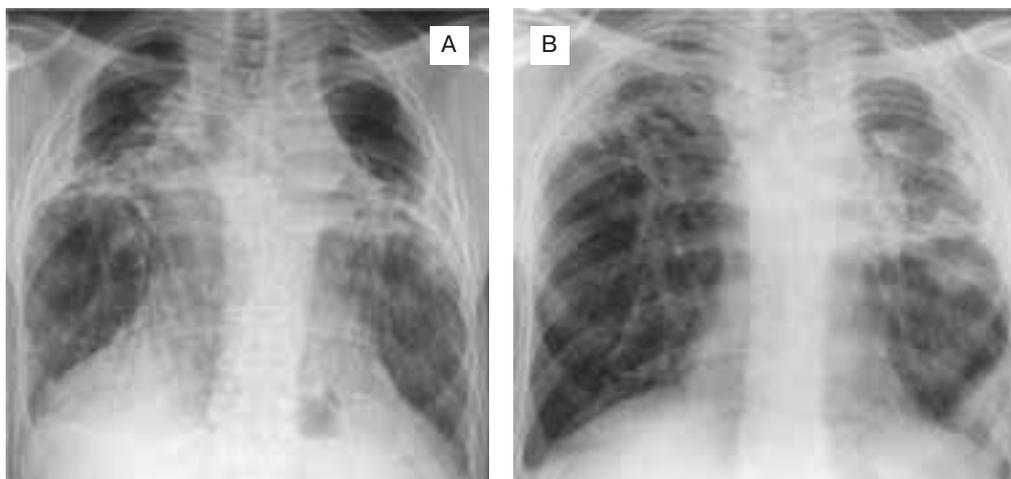


Рис. 3. Хронический кавитарный легочный аспергиллез с выраженным прогрессированием: А – с 2007 г.; В – до 2012 г. На рентгенографии легких до 2007 г. (в 1990-х годах) выявлен фиброз верхней доли (без точного диагноза). В левом легком видна большая полость с утолщением плевры, а на снимке 2012 г. дополнительно появились несколько мелких полостей в нижележащих отделах с уменьшением размеров верхней доли левого легкого. В правом легком появилась большая полость с некоторым утолщением плевры. Ни одна полость не содержит «грибкового шара»

Figure 3. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis showing marked progression between A, 2007 and B, 2012. Chest radiographs prior to 2007 (i.e. 1990s) showed “upper lobe fibrosis”, without a firm diagnosis. A large cavity with pleural thickening is visible on the left in both images, with additional small cavities inferiorly in 2012, and contraction of the left upper lobe. The right side shows interval development of a large cavity, with some pleural thickening. Neither cavity contains a fungal ball

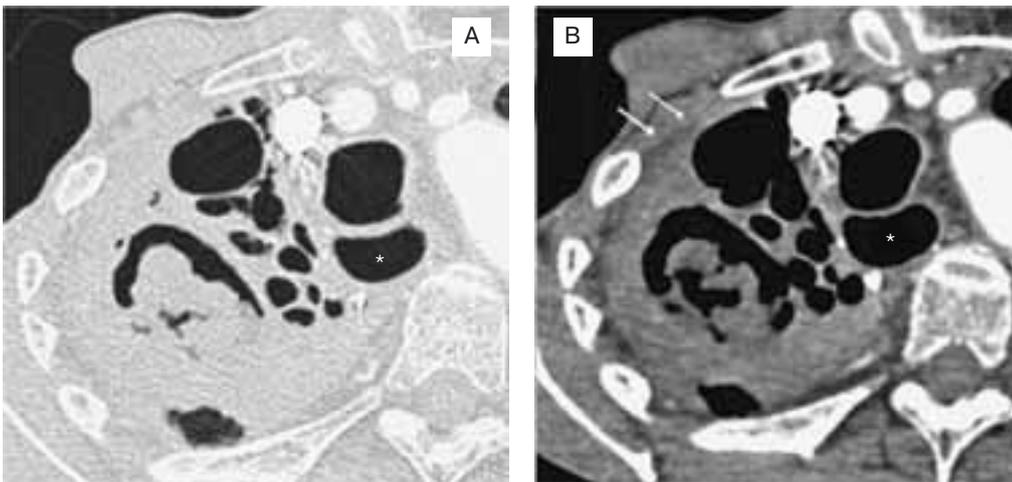


Рис. 4. Хронический кавитарный легочный аспергиллез (аксиальный срез): А – «легочное окно»; В – «медиастинальное окно» на уровне верхней доли правого легкого. Видны множественные полости с «грибковым шаром» внутри самой большой полости. Стенка полостей сливается с утолщенной плеврой и прилегающей альвеолярной консолидацией. Участки пониженной плотности соответствуют экстраплевральному жиру (белые стрелки)
Примечание: * – не следует путать дилатированный пищевод с полостью.

Figure 4. Imaging showing chronic cavitary pulmonary aspergillosis showing an axial view with A, lung and B, mediastinal windows at the level of the right upper lobe. Multiple cavities are visible with a fungus ball lying within the largest one. The wall of the cavities cannot be distinguished from the thickened pleura or the neighbouring alveolar consolidation. The extra pleural fat is hyperattenuated (white arrows)
Note. *, the dilated oesophagus should not be confused with a cavity.

ет при наблюдении в течение месяцев и редко сопровождается легочными или системными симптомами и серологическими или микробиологическими подтверждениями инфекции *Aspergillus spp.* (рис. 2).



Рис. 5. Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез, осложнивший хронический кавитарный легочный аспергиллез, который, в свою очередь, развился на фоне перенесенного туберкулеза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) легкого течения. Период от обнаружения полости в верхней доле левого легкого с уровнем жидкости (февраль 1998) до развития полного затемнения левого гемиторакса (май 1999). При неоднократной чрескожной биопсии левого легкого выявлено хроническое воспаление без гранулем и гифов грибов
Figure 5. Imaging of chronic fibrosing pulmonary aspergillosis complicating chronic cavitary pulmonary aspergillosis, which followed tuberculosis, with mild chronic obstructive pulmonary disease. Complete opacification of the left hemi-thorax developed between February 1998, when a left upper lobe cavity with a fluid level was present, and May 1999. Multiple left lung autopsy percutaneous biopsies showed evidence of chronic inflammation, but no granulomas or fungal hyphae

Хронический кавитарный легочный аспергиллез

ХКЛА, ранее называвшийся сложной аспергиллемой, обычно представляет собой несколько полостей, которые содержат (но не всегда) аспергиллемы (рис. 3, 4) при наличии легочных или системных проявлений и росте воспалительных маркеров в течение по крайней мере 3 мес. наблюдения [10]. При отсутствии лечения спустя годы эти полости увеличиваются в размерах и сливаются между собой, формируя перикавитарные инфильтраты или перфорируя плевру, и аспергиллема может появляться или исчезать. Для подтверждения диагноза необходимо серологическое или микробиологическое подтверждение инфекции *Aspergillus*.

Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез

ХФЛА – распространенный фиброз с фиброзной деструкцией как минимум 2 долей легкого, который нередко представляет собой результат нелеченого ХКЛА (рис. 5) и приводит к значительному нарушению легочной функции. Обычно фиброз локализуется в 1 участке как солидное образование, но фиброз может также окружать крупные или мелкие полости. Возможно наличие 1 или нескольких аспергиллем. Для диагностики требуется серологическое или микробиологическое подтверждение инфекции *Aspergillus spp.* [4]

Аспергиллезные узлы

Нечастую форму ХЛА представляют собой аспергиллезные узлы < 3 см (≥ 1 узла), как правило, без полостей (рис. 6). Эти узлы могут походить на рак легкого, метастазы, криптококковые узлы, кокцидиомикоз или заболевания, вызванные другими редкими возбудителями; окончательный диагноз устанавливается гистологически. У больных с ревматоидным артритом аналогичные узлы могут быть чисто ревматоидными или содержать *Aspergillus*. Несмотря на нередкое развитие некроза, тканевая инвазия не обнаруживается. Иногда встречаются узлы > 3 см в диаметре и с некротическим центром. Подобных

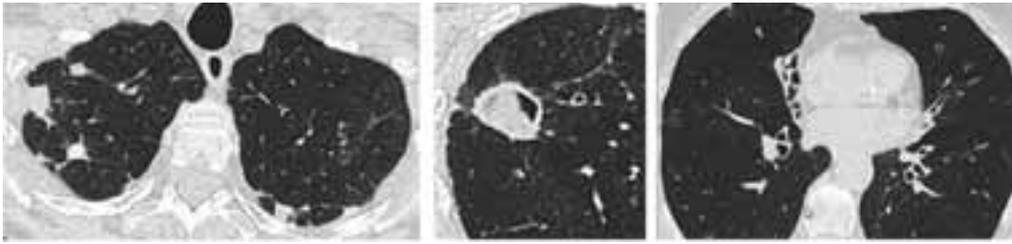


Рис. 6. У пациента с существовавшими ранее бронхоэктазами и фиброателектазом средней доли на последовательных аксиальных срезах в «легочном окне» видны аспергиллезные узлы разных размера и формы и «грибковый шар» в полости со стенками разной толщины

Figure 6. Successive axial views within the lung window showing *Aspergillus* nodules, of variable size and borders, and a fungus ball filling a cavity with a wall of variable thickness in a patient with pre-existing bronchiectasis and cicatricial atelectasis of the middle lobe

описаний в литературе мало, чаще встречается формулировка «участки повреждений, вызванных *Aspergillus spp.*».

Подострый инвазивный аспергиллез

ПИА ранее назывался ХНЛА или полуинвазивным легочным аспергиллезом. ПИА возникает у больных с небольшой иммунокомпрометацией или у очень ослабленных лиц и имеет те же клинические и рентгенологические проявления, что и ХКЛА (рис. 7, 8), но прогрессирует гораздо быстрее [7]. ПИА обычно возникает у больных сахарным диабетом, алкоголизмом, гипотрофией, в пожилом возрасте, при длительном приеме глюкокортикостероидов (ГКС) или других препаратов с умеренными иммунодепрессивными свойствами, при ХОБЛ, заболеваниях соединительной ткани, после лучевой терапии, при нетуберкулезном микобактериозе (НТМ) или инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [24–27]. У таких больных более вероятно обнаружение антигена *Aspergillus* в крови, а при выполнении биопсии легочной ткани – гифов в легочной паренхиме.

Диагностика

Диагностические критерии

При диагностике ХЛА требуется сочетание нескольких признаков – стойких изменений на РГ или, что предпочтительнее, на КТ легких, прямых доказа-

тельств инфекции *Aspergillus* или иммунологического ответа на антигены *Aspergillus* и исключения некоторых альтернативных заболеваний. Помимо этого, болезнь должна продолжаться ≥ 3 мес., даже если эта продолжительность предполагается только на основании симптомов или прогрессирующих рентгенологических изменений. Больные обычно не имеют иммунных нарушений, связанных с ВИЧ-инфекцией, химиотерапией рака или иммуносупрессивной терапией. Редко у больных выявляется некоторая иммуносупрессия, поэтому пороговой дозой преднизолона, рекомендуемой для ведения таких больных, выбрана произвольная доза 10 мг в сутки (или эквивалентная доза другого ГКС). Иммуносупрессия более высокого уровня может ускорить прогрессирование ХЛА при отсутствии противогрибковой терапии.

Если в легочной ткани выявлен «грибковый шар», для подтверждения аспергиллезной этиологии требуется только выявление антител к иммуноглобулину (Ig) G или преципитинов к *Aspergillus* в крови, которые обнаруживаются в $> 90\%$ случаев. У больных может одновременно отмечаться ХЛА и другая инфекция.

При наличии ≥ 1 полостей в легких, соответствующих ХЛА, для подтверждения диагноза требуется исключение других заболеваний, выявление IgG-антител или преципитинов к *Aspergillus* в крови, резко

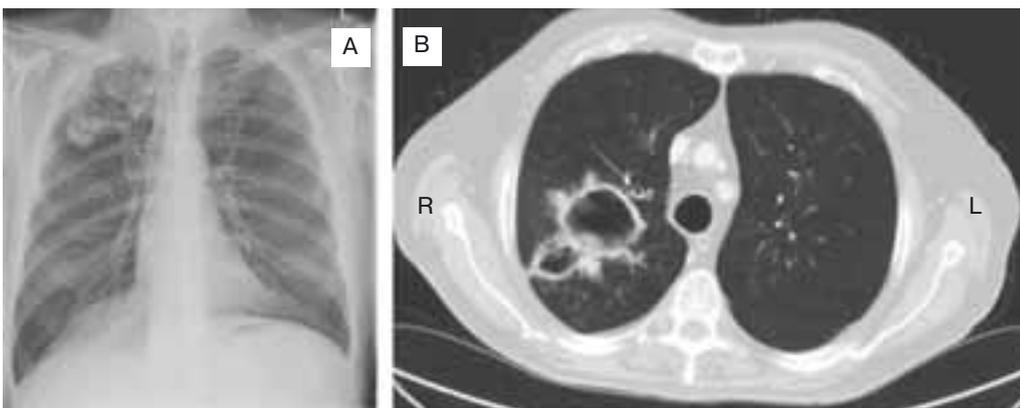


Рис. 7. Подострый инвазивный аспергиллез у пациента с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, получавшего лечение сорафенибом (мультикиназный ингибитор с иммуносупрессивным воздействием на Т-клетки). А – на рентгенографии в верхней доле правого легкого видна большая неправильной формы полость, которая появилась одновременно с разнообразными клиническими симптомами через 6 нед. терапии сорафенибом; В – на компьютерной томограмме видна двойная полость с умеренным утолщением стенок, неровными внешними контурами и содержимым на фоне почти неизменной легочной ткани (L – левое, R – правое легкое)

Figure 7. Subacute invasive aspergillosis in a patient with hepatocellular carcinoma being treated with the sorafenib (a multityrosine and Raf kinase inhibitor with some immunosuppressive features against T-cells). A, The chest radiograph shows a large irregular right upper-lobe cavity lesion that developed with multiple symptoms over 6 weeks during treatment with sorafenib. The patient presented with unresectable hepatocellular carcinoma. B, The computed tomography scan shows a dual cavity with moderately thick walls, an external irregular edge and some material within the cavity on an almost normal lung background. L, left side; R, right side

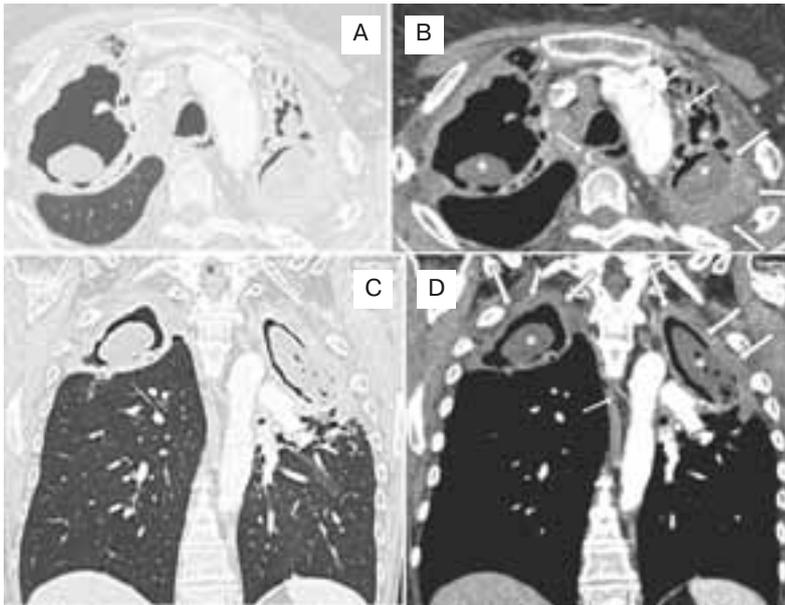


Рис. 8. хронический кавитарный легочный аспергиллез у курильщика с предшествующим инфицированием *Mycobacterium kansasii*, сниженным питанием и циррозом печени. У пациента было несколько эпизодов тяжелых легочных кровотечений (ЛК), купированных эмболизацией артерий и длительной терапией вориконазолом. А, В – аксиальные срезы; С – фронтальные срезы в медиастиальном (В, D) и легочном «окнах» (А, С). В обоих легких видны типичные «грибковые шары» (*), слева почти полностью заполняющие полость. Следует отметить небольшие включения воздуха внутри «грибковых шаров» (С, D) слева и неровность стенок полости справа (А), отражающие поверхностный рост *Aspergillus* по внутренней поверхности полости. По сравнению с утолщенной уплотненной плеврой (толстые белые стрелки) и альвеолярной консолидацией (треугольные стрелки) складывается впечатление, что плотность «грибковых шаров» понижена. Видны гипертрофированные бронхиальные артерии (тонкая белая стрелка). Рисунок из личного архива A. Khalil (клиника «Тенон», Париж, Франция)

Figure 8. Chronic, cavitary pulmonary aspergillosis in a smoker with previous infection caused by *Mycobacterium kansasii*, poor nutrition and cirrhosis. The patient had had several episodes of severe haemoptysis treated by arterial embolisation with long-term treatment by voriconazole. A, B, Axial and C, D, coronal sections in mediastinal (B and D) and lung windows (A and C). Typical bilateral fungus balls (*) are seen almost filling the cavities on the left side. Of note are small air pockets within the fungus ball (C and D) on the left side and the irregular walls of the cavity on the right side (A) representing surface growth of *Aspergillus* on the interior cavity surface. The fungus balls appear hypoattenuated compared to enhanced thickened pleura (thick white arrows) and alveolar consolidation (arrow heads). Note the hypertrophied systemic arteries (thin white arrow). Figure reproduced courtesy of A. Khalil (Tenon Hospital, Paris, France; personal communication)

положительный тест на антиген или ДНК *Aspergillus* в респираторных жидкостях, обнаружение гифов гриба в чрескожной или эксцизионной биопсии либо растущих *Aspergillus* в полости. Если гифы прорастают в паренхиму легкого, диагностируется острый аспергиллез или ПИА. При обнаружении гифов, похожих на *Aspergillus*, и / или растущего гриба *Aspergillus*, и / или положительном результате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с *Aspergillus* в респираторных жидкостях диагноз подтверждается, но для постановки диагноза ХЛА одних этих признаков недостаточно, поскольку *Aspergillus* в дыхательных путях может обнаруживаться при многих других заболеваниях.

ПИА диагностируется по установленным критериям инвазивного аспергиллеза у иммунокомпрометированных (или крайне ослабленных) больных при более медленном по сравнению с острым инвазивным аспергиллезом темпе прогрессирования (1–3 мес.) и, как правило, при обнаружении антител и антигенов *Aspergillus* в сыворотке крови. Гистологическая диагностика основана на обнаружении гифов гриба, прорастающего паренхиме.

В зависимости от географической локализации и анамнеза поездок можно выделить 3 грибковых заболевания со сходными проявлениями на начальных этапах – хронический кавитарный легочный гистоплазмоз, параккокцидиомикоз и кокцидиомикоз. Дифференциальная диагностика строится на обнаружении антител / антигенов и посевах респираторного материала.

Другая инфекция, требующая дифференциальной диагностики с ХЛА, – микобактериальная. Туберкулез легких и НТМ могут предшествовать, воз-

никать одновременно с ХЛА или осложнять его течение. Вследствие этого важным компонентом дифференциальной диагностики ХЛА являются исследование мазков, ПЦР и посевы респираторного материала на микобактерии. Вместе с тем диагноз микобактериальной инфекции не исключает наличия ХЛА. Помимо этого ХЛА следует дифференцировать с распадающимся раком легкого, инфарктом легкого, васкулитом и ревматоидными узлами.

Длительно существующие легочные полости, типичные для ХЛА, могут инфицироваться банальными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, и анаэробными бактериями. Практически при любой подобной инфекции требуется лечение, но не исключается диагноз ХЛА.

Роль гистологических, микроскопических, микробиологических и молекулярно-генетических методов диагностики при ХЛА

Выявление *Aspergillus fumigatus* в мокроте не несет диагностической информации из-за повсеместного присутствия грибов и связанных с ними разнообразных форм патологии. Однако выявление *A. fumigatus* в бронхоскопическом материале гораздо более характерно для инфекции, чем для колонизации [29], и требует исключения ХЛА. При микроскопии мокроты или бронхоскопического материала часто выявляются грибы, но данное обстоятельство на систематической основе (сила рекомендаций А, качество доказательств III) не изучалось (табл. 4). В опубликованных сериях наблюдений частота положительных посевов составляет 56–81 % (сила рекомендаций А, качество доказательств II) [10, 30, 31]. Посев

Таблица 4
Основные методы исследования респираторного материала у иммунонекомпрометированных больных с кавитарными или узелковыми легочными инфильтратами
Table 4
Key tests on respiratory samples for patients with cavitory or nodular pulmonary infiltrate in non-immunocompromised patients

Исследование	Сила рекомендаций	Качество доказательств
Прямая микроскопия для поиска гифов*	A	II
Посев на грибы (мокроты или БАС)**	A	III
Гистологическое исследование	A	II
Посев на грибы (трансторакальный аспират)	B	II
ПЦР на <i>Aspergillus</i> в секрете дыхательных путей***	C	II
Посев на бактерии (мокроты или БАС)	C	III

Примечание: БАС – бронхоальвеолярный смыв; ; ПЦР – полимеразная цепная реакция; * – выявление гифов при микроскопии является сильным индикатором инфекции; ** – среды для высевания бактерий менее чувствительны, чем среды для высевания грибов; *** – ПЦР более чувствительна, чем посев.

респираторного материала на специальные среды для грибов более информативен, чем посев на обычные среды для бактерий [32]. При посеве разного материала повышается информативность у пациентов с АБЛА [33, 34], что, скорее всего, распространяется и на все остальные формы легочного аспергиллеза. Применение обычных диагностических методов обнаружения мицелия грибов в мокроте нередко дает ложноотрицательные результаты; результативность исследования повышается при отделении сгустков мокроты от слюны и помещении образцов объемом 150 мг непосредственно на картофельно-декстрозный агар [35]. Посев неразведенного респираторного материала большего объема гораздо чаще позволяет выделить *Aspergillus*, чем стандартный метод посева, принятый в Великобритании [36]. Получение положительных результатов посева на фоне противогрибковой терапии означает резистентность к азолам [37].

Молекулярные методы, такие как ПЦР, более чувствительны, чем посев (сила рекомендаций С, качество доказательств II) [17]. Мощный сигнал при

ПЦР означает наличие инфекции с высокой грибковой нагрузкой. Интенсивный сигнал при ПЦР на фоне противогрибковой терапии более соответствует резистентности к противогрибковым препаратам; в настоящее время технически возможно напрямую установить основные мутации, лежащие в основе этой резистентности [17].

Биопсия или резекция поврежденного участка легкого позволяет точно дифференцировать ПИА и ХКЛА и лучше оценить реакцию легочной ткани на инфекцию *Aspergillus* (сила рекомендаций В, качество доказательств II) (табл. 5). При ХКЛА в резецированной полости могут выявляться хроническое воспаление и септированные гифы, иногда целиком заполняющие полость и облитерирующие ее. Иногда обнаруживаются гранулемы, окруженные фиброзом или воспалительным инфильтратом. При ПИА, наоборот, гифы обнаруживаются в легочной паренхиме с признаками острого воспаления или некроза [10, 12, 29, 40, 41].

Роль ГМ в диагностике ХЛА

Чувствительность и специфичность антигена *Aspergillus* ГМ в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) составляют 77,2 и 77,0 % соответственно (при пороговом значении 0,4), а в сыворотке крови – 66,7 и 63,5 % соответственно при пороговом значении 0,7 для диагностики ХЛА [38]. В другом исследовании при проведении теста обнаружения антигена ГМ в БАЛ показаны чувствительность и специфичность 85,7 и 76,3 % соответственно при пороговом значении > 0,5 [28]. В одном из последних исследований чувствительность ГМ в сыворотке была всего 23 % [39]. Таким образом, для диагностики ХЛА следует использовать БАЛ (сила рекомендаций В, качество доказательств II), а не сыворотку крови (сила рекомендаций С, качество доказательств III).

Роль антител в диагностике ХЛА

Определение антител к *Aspergillus* является основным диагностическим признаком ХЛА (табл. 6). Присутствие антител против *Aspergillus* позволяет дифференцировать инфицированных и колонизированных больных с положительным прогностическим значением 100 % при установлении инфекции [29]. Сегодня помимо стационарных серологических ме-

Таблица 5
Место антигена в диагностике хронического легочного аспергиллеза
Table 5
Contribution of antigen to the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Метод диагностики	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Имунонекомпрометированные больные с кавитарными или узелковыми легочными инфильтратами	Подтверждение или исключение ХЛА	Антиген в БАС	B	II	[38]	Антиген выявляется в БАС и сыворотке крови, но не в мокроте
		Антиген в сыворотке	C	II	[28, 38, 39]	–
		Антиген в мокроте	Нет данных	Нет данных	–	–

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; БАС – бронхоальвеолярный смыв.

тодов можно приобрести множество тест-систем для определения антител, чаще это определение преципитинов *Aspergillus* методом иммунодиффузии или противоточного иммуноэлектрофореза [5, 29, 42, 43, 45–47, 52–54]. При сравнении различных серологических методов измерения титра IgG-антител vs *Aspergillus* у больных ХЛА в 3 исследованиях определенное заключение о преимуществах какого-либо из методов отсутствует [42–44]. Вероятно, различия в чувствительности, специфичности и вариабельности методов существуют, однако для их установления требуется хорошо подобранная когорта больных. Некоторые тесты могут давать перекрестные реакции с другими грибами, например *Histoplasma* или *Coccidioides spp.*, но этот вопрос изучен недостаточно и в Европе большого значения не имеет.

Содержание антител IgG к *Aspergillus* или преципитинов должно исследоваться у всех больных с подозрением на ХЛА или ПИА (сила рекомендаций А, качество доказательств II). Иногда возможны ложно-негативные результаты. Если клиническое подозрение на аспергиллез высоко, следует измерять уровень антител IgE к *A. fumigatus* (сила рекомендаций В, качество доказательств II), особенно у больных БА или муковисцидозом [10, 51], и как альтернатива – уровень антител IgG (сила рекомендаций А, качество доказательств II) при учете результатов других диагностических методов (посева мокроты и ПЦР, определения антигена *Aspergillus*, чрескожной биопсии / аспирации и т. д.). В литературе не описано исследование IgG к *A. fumigatus* у больных с вероятными аспергиллезными узлами. У отдельных лиц с ХЛА присутствует гипогаммаглобулинемия, у других может быть выявлена селективная неспособность вырабатывать антитела IgG к *Aspergillus*. У некоторых больных обнаруживается низкий уровень антител к пнев-

мококку и *Haemophilus*. Единичные случаи ХЛА обусловлены другими видами аспергилл, отличными от *A. fumigatus*; аналогичные клинические проявления возможны при хроническом кавитарном легочном гистоплазмозе, кокцидиомикозе и инфекции *Scedosporium spp.* Данные о роли антитела IgA [49, 50] или IgM [48] к *A. fumigatus* скудные, поэтому определение этих антител не рекомендуется (сила рекомендаций D, качество доказательств III).

Титр антител мало связан с распространенностью и тяжестью заболевания, хотя при аспергиллезе чаще встречается очень высокий уровень антител [5]. При эффективном лечении уровень антител медленно снижается, но редко исчезает полностью, за исключением случаев, когда лечение продолжается годами. Резкое возрастание титра антител, как правило, является признаком неэффективности терапии или рецидива инфекции, но прежде чем менять лечение, следует повторить анализ во избежание лабораторных ошибок.

Рентгенологическая диагностика и наблюдение больных ХЛА

Технические аспекты

При подозрении и подтверждении ХЛА первым визуализационным методом по-прежнему остается РГ органов грудной клетки (табл. 7). КТ грудной клетки дает гораздо больше дополнительной информации и позволяет лучше определить вариант болезни и локализацию поражения, а также его распространенность. Внутривенное контрастное усиление (КТ-ангиография) требуется хотя бы при исходной КТ-диагностике перед началом терапии. При КТ-ангиографии также может быть выявлен источник кровохарканья и причины неэффективности терапии (сила рекомендаций В, качество доказательств II).

Таблица 6
Антитела в диагностике хронического легочного аспергиллеза
Table 6
Antibody diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Метод диагностики	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Иммунокомпрометированные больные с кавитарными или узелковыми легочными инфильтратами	Подтверждение или исключение ХЛА	IgG-антитела к <i>Aspergillus</i>	A	II	[42–44]	Тест на определение IgG и преципитинов стандартизован не полностью
		Преципитины к <i>Aspergillus</i>	A	II	[29, 43, 45–47]	В основном тесты собственной разработки, невалидизированные; основной проблемой является их неизученная чувствительность
		IgM-антитела к <i>Aspergillus</i>	D	III	[48]	Скудные данные
		IgA-антитела к <i>Aspergillus</i>	D	III	[49, 50]	Часто выявляются при ХКЛА вне зависимости от фонового заболевания, при повышении общего IgE
Пациенты с БА, АБЛА или муковисцидозом		IgE-антитела к <i>Aspergillus</i>	B	II	[10, 51]	

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; ХКЛА – хронический кавитарный легочный аспергиллез; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; Ig – иммуноглобулин; БА – бронхиальная астма.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не имеет диагностической ценности при аспергиллезе, при котором положительный результат не связан со злокачественным новообразованием (сила рекомендаций D, качество доказательств III) [57, 60]. При неинвазивном легочном аспергиллезе описаны изометаболический симптом «серпа» и изометаболические узлы при проведении ПЭТ / КТ с 2-фтор-2-дезоксид-глюкозой [58].

Визуализационная диагностика

Визуализация ХЛА представляет собой сочетание признаков фонового легочного заболевания и изменений, обусловленных инфекцией *Aspergillus* и связанных с хроническим воспалением и иммунным ответом на *Aspergillus spp.* [61]. ХЛА чаще всего развивается в существовавшей ранее полости в легком или (реже) в плевральной полости, но нередко сам приводит к формированию и распространению новых полостей или узлов, иногда — к консолидации легочной ткани. В качестве фоновых могут выступать различные заболевания [62]. Преобладающими факторами риска являются туберкулез, НТМ, АБЛА; также часто встречаются ХОБЛ, предшествующие пневмоторакс или леченый рак легкого [26, 62], саркоидоз в стадии фиброза [19], анкилозирующий спондилит, пневмокониоз [63] и силикоз с прогрессирующим массивным фиброзом [40, 55, 64–69]. Изменения, связанные непосредственно с инфекцией *Aspergillus spp.*, могут иметь разные проявления — от типичных признаков «грибкового шара» внутри полости в легком (одиночная или простая аспергиллема) до выраженного плевропаренхиматозного поражения с прогрессирующей деструкцией легочной

ткани [61]. Типичными признаками ХЛА являются новые и / или увеличивающиеся полости со стенкой разной толщины на фоне хронического заболевания легких с формированием внутриполостного «грибкового шара» или без такового, нередко с утолщением плевры и выраженной паренхиматозной деструкцией и / или фиброзом. Встречается эмпиема, вызванная *Aspergillus* [11]. Сопутствующая дилатация бронхиальных или других системных артерий, реже — псевдоаневризмы могут приводить к кровохарканию и легочному кровотечению (ЛК), которое иногда может стать фатальным.

Перед формированием аспергиллемы нередко можно увидеть плащевой рост гриба по внутренней поверхности полости с характерными неровностями внутреннего контура (рис. 9). Развитие аспергиллемы обычно начинается как поверхностная инфекция на фоне колонизации в полости или в бронхоэктазах [56, 61]. Аспергиллема является поздним проявлением ХЛА [26]. Аспергиллема обычно выглядит как солидные округлые или овальные внутриполостные массы в верхней доле легкого, частично окруженные подвижными при полипозиционном исследовании серпом воздуха (симптом «серпа») [40, 56, 67] (рис. 10). Она также может быть фиксированной и неподвижной, как губчатое образование неправильной формы, заполняющее полость и содержащее воздух. Грибковые нити, представляющие собой мицелий гриба, отделившийся от внутренней поверхности полости и образующий мицелиальную пленку, также могут формировать грубую неровную сеть с пустотами (см. рис. 9), которая часто формирует «грибковый шар» [56], в котором можно увидеть кальцинацию в виде плотных вкраплений и узлов

Таблица 7
Лучевая диагностика и наблюдение при хроническом легочном аспергиллезе
Table 7
Radiological diagnoses and follow-up of chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Метод диагностики	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Любые признаки полости в легком, «грибкового шара», утолщения плевры и / или фиброза верхней доли легкого	Подтверждение или исключение ХЛА	Заключение рентгенолога должно содержать упоминание о возможном ХЛА	A	II	[10, 11, 24, 25, 40, 55, 56]	Диагноз ХЛА нередко не выставляется годами, пациент получает неправильное лечение. Для подтверждения диагноза требуется микробиологическое обследование
Подозрение на ХЛА при РГ легких	Подтверждение или исключение ХЛА	КТ легких с контрастированием	A	II	[55]	КТ высокого разрешения легких с визуализацией сосудов
		ПЭТ	D	III	[57, 58]	Требуется экспертное заключение специалиста по имидж-диагностике
Наблюдение на фоне лечения или при отсутствии лечения		КТ легких (низкодозовая)	B	III	[15, 55]	Основная цель — минимизировать дозу облучения, особенно при повторных КТ
		РГ легких	B	III	[15, 59]	
		Повторное обследование через 3–6 мес. или при изменении клинического состояния	A	II		

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; РГ – рентгенография; КТ – компьютерная томография.

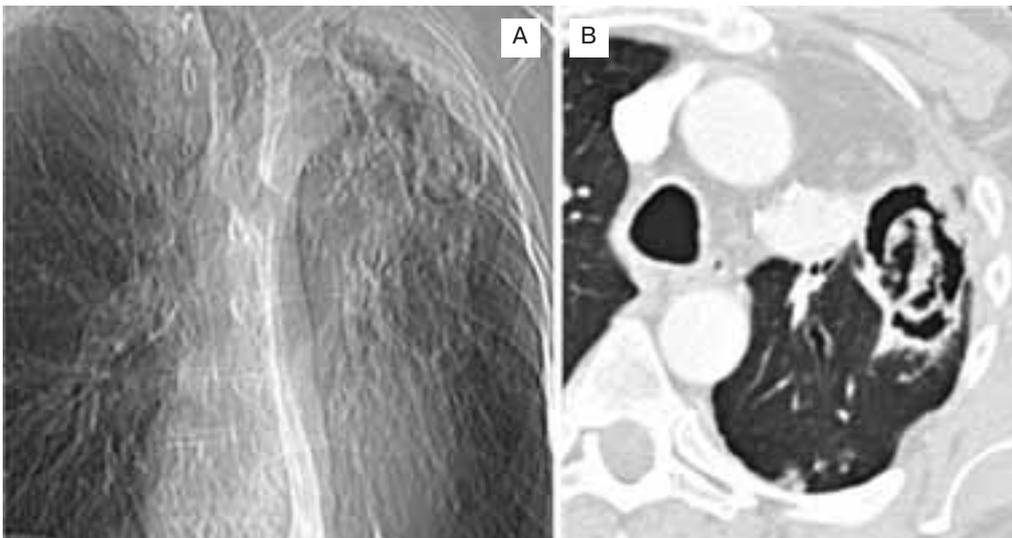


Рис. 9. Полость с неровным контуром и аспергиллема, имеющая вид фиброзных тяжей неправильной формы, у больного с предшествующей резекцией верхней доли левого легкого: А — на компьютерной топограмме легких хорошо видна утолщенная апикальная плевра, ограничивающая полость; В — аксиальный срез в «легочном окне» на уровне верхней доли левого легкого

Figure 9. Cavity with irregular edge and aspergilloma presenting as a coarse and irregular network in a patient with a previous left upper-lobe resection. Note the apical pleural thickening bordering the cavity well seen on the topogram of the A, computed tomography scan. B, Axial view with lung window at the level of the left upper lobe

или кальцинацию всей аспергиллемы [64, 56, 70]. «Грибковые шары» не накапливают контрастное вещество [71]. Нередко наблюдается утолщение прилегающей плевры [67]. Аспергиллема может быть простой или сложной, последняя соответствует ХКЛА. Аспергиллема может развиваться на фоне любого заболевания [67]. Известны несколько масок аспергиллемы, включая рак легкого с распадом [72].

Типичными проявлениями ХКЛА являются одно- или двусторонние зоны консолидации (рис. 11) и множественные, обычно толстостенные, полости (см. рис. 3, 4, 8), которые могут содержать одну или несколько аспергиллем [26, 55], с утолщением плевры на разном протяжении. Утолщение плевры, которое обычно сопровождается патологической плотностью внеплеврального жира, трудно отличить от прилежащих зон консолидации или стенок полости. Как правило, эти изменения асимметричные, располагаются преимущественно в участках легких с имев-

шимися ранее изменениями за счет фонового заболевания [10]. Рентгенологическая динамика обычно происходит более медленно, чем при ПИА, может продолжаться в течение нескольких лет (см. рис. 3) [10]. При отсутствии лечения с течением времени эти полости увеличиваются в размерах и сливаются, а «грибковые шары» могут появляться и снова исчезать [11]. Дифференциальный диагноз включает активный туберкулез [26], НТМ, гистоплазмоз, актиномикоз, кокцидиомикоз и рак легкого; последний иногда сопровождается хронической инфекцией *Aspergillus* или инвазивным аспергиллезом [73, 74].

ХФЛА представляет собой терминальную стадию эволюции ХКЛА [26]. Эта ситуация может возникать при отсутствии лечения ХКЛА, прогрессирующего до распространенного легочного фиброза (см. рис. 4, 12). Фиброз может ограничиваться одной или обеими верхними долями, но нередко поражает и весь гемиторакс [10]. Характерные черты фиброза, связан-

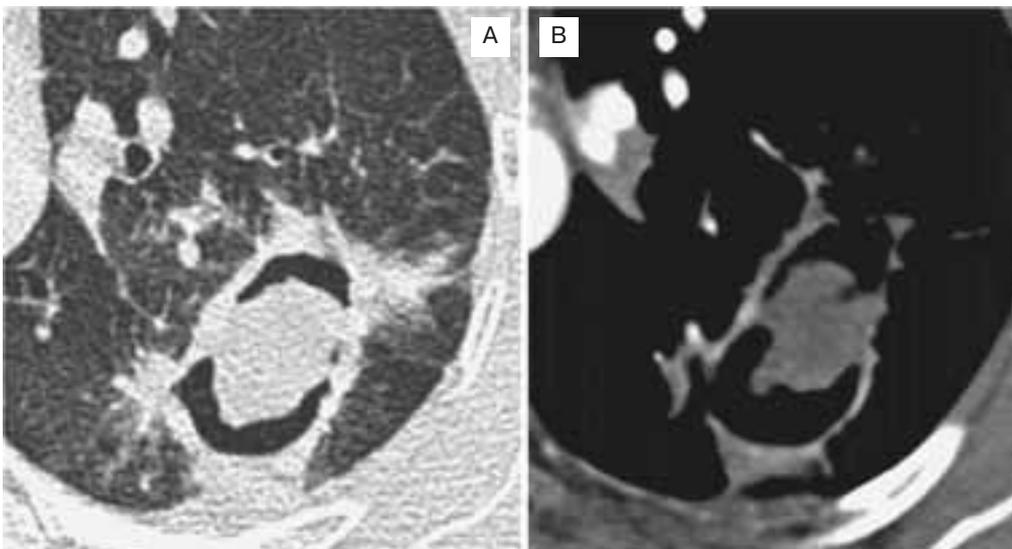


Рис. 10. Аспергиллема при хроническом кавитарном легочном аспергиллезе: А — аксиальный срез в легочном, В — медиастинальном «окнах». В верхней доле левого легкого видно солидное овальное образование («грибковый шар»), частично окруженное серповидными скоплениями воздуха — симптом воздушного «серпа»: А — внутри толстостенной полости слегка неправильной формы. В этом случае следует обратить внимание на независимую локализацию аспергиллемы и типичное отсутствие накопления контраста (В)

Figure 10. Aspergilloma in chronic, cavitary pulmonary aspergillosis. Axial view with A, lung and B, mediastinal windows. The fungus ball appears as a left upper lobe solid oval mass partially surrounded by a crescent of air, the “air-crescent” sign A, within a thick-walled and slightly irregular cavity. Note in this case the nondependent location of the aspergilloma and the typical absence of enhancement after contrast media administration in (B)

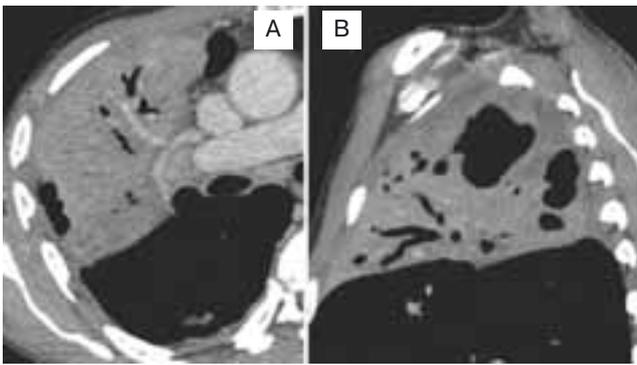


Рис. 11. Хронический кавитарный легочный аспергиллез верхней доли правого легкого: А – на аксиальном, В – сагиттальном срезах в «медиастинальном окне» видна альвеолярная консолидация с полостями, снизу отграниченная междолевой щелью. Акцент – на плотности экстраплеврального жира

Figure 11. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis of the right upper lobe. A, Axial view and B, sagittal reformat in mediastinal window show cavitary alveolar consolidation delimited inferiorly by fissures. Note the dense extrapleural fat

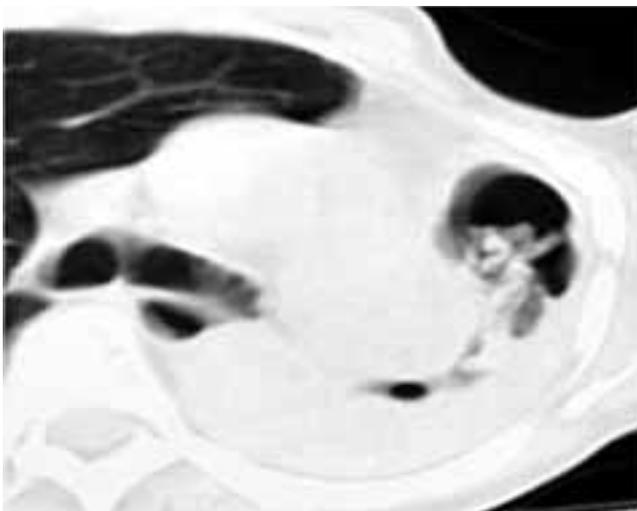


Рис. 12. Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез с ателектазом и фиброзом всего левого легкого, осложнивший нелеченый хронический кавитарный легочный аспергиллез. Полость содержит нити *Aspergillus*

Figure 12. Chronic fibrosing aspergillosis with atelectasis and fibrosis of the whole left lung, secondary to untreated chronic cavitary pulmonary aspergillosis. The cavity contains strands of *Aspergillus*

ного с ХКЛА, отсутствуют, а полости и «грибковые шары» располагаются в тесном соседстве друг с другом.

Аспергиллезные узлы (см. рис. 6, 13) по внешнему виду очень похожи на злокачественные опухоли, кокцидиомикозные узлы [75], НТМ [76] и актиномикоз [77], а также ревматоидные узлы [78, 79]. В большинстве случаев эти образования имеют

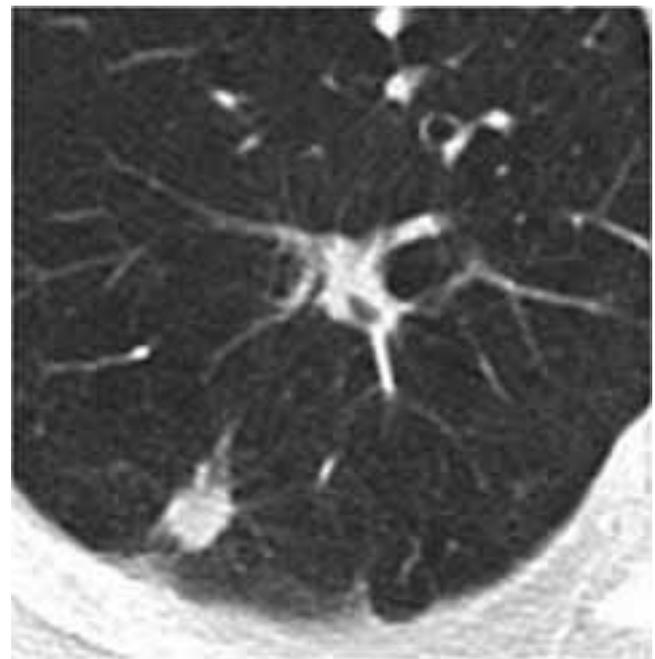


Рис. 13. Аксиальный срез в «легочном окне» на уровне верхней доли правого легкого. Узел в верхней доле правого легкого с неровным, несколько лучистым контуром удален хирургически с последующим подтверждением, что это аспергиллезный узел

Figure 13. Axial view of lung window at the level of the right upper lobe. Nodule of the right, upper lobe, with irregular and slightly spiculated borders that was surgically resected and proven to be an *Aspergillus* nodule

округлую форму с просветлением или полостью внутри. Некоторые узлы могут иметь лучистый контур. Они бывают одиночными или множественными. Размеры аспергиллезных узлов не ограничены, но крупные узлы встречаются нечасто и, как правило, имеют полость (рис. 14).

Для ПИА типично отсутствие предшествующих полостных изменений в легких [6, 55, 67, 80]. Как правило, в верхней доле обнаруживается одиночная зона консолидации, которая прогрессирует в течение нескольких дней или недель до образования полости внутри (см. рис. 7) [40]. Иногда первоначальным признаком является тонкостенная полость, которая увеличивается в размерах в течение 1–3 мес. [10]. Могут появляться плевральные утолщения и «грибковые шары» [24, 25], а также пневмоторакс и плевральный выпот [81], а также симптом «серпа» – признак вероятного развития некроза, что означает утяжеление заболевания [82].

Несмотря на типичные симптомы, возможны перекрестные проявления [61] между этими тремя формами заболевания, одна форма ХЛА может с течением времени трансформироваться в другую [26].

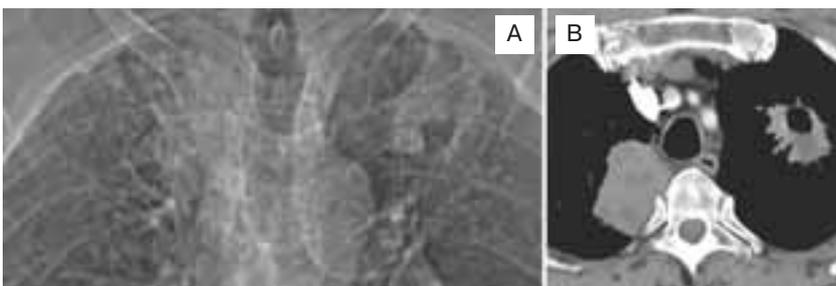


Рис. 14. Хронический легочный аспергиллез в верхних долях обоих легких в виде скопления масс с частичным некрозом и полостью в левом легком: А – компьютерная топограмма легких; В – аксиальный срез в «медиастинальном окне» с контрастированием

Figure 14. Chronic pulmonary aspergillosis presenting as bilateral upper lobes lung masses partly necrotic and cavitary on the left. A, Topogram of the chest computed tomography. B, Axial view in mediastinal window with contrast media administration

Иногда трудно или невозможно дифференцировать ХКЛА и ПИА без гистологического исследования и / или информации о дальнейшем течении заболевания.

Лечение и наблюдение

Терапия пероральными триазолами при ХЛА

Большинство рекомендаций по ведению больных ХЛА основаны на когортных исследованиях (проспективных или ретроспективных) или описаниях клинических случаев. Исключение составляют 2 проспективных исследования пероральной терапии II фазы: одно – РКИ 2 внутривенных противогрибковых препаратов [14], другое – рандомизированное исследование терапии пероральными азолами по сравнению с отсутствием лечения [83]. В большинстве когортных исследований типы ХЛА четко не дифференцированы. Ни в одном исследовании не проводилось прямое сравнение 2 препаратов триазольной группы. При анализе эффективности лекарственных препаратов использовалась сложная шкала, включающая оценку клинической, рентгенологической и микологической эффективности; вероятно, шкала менялась в разных исследованиях. Помимо клинической оценки побочных эффектов, при анализе безопасности лекарственных препаратов требуется мониторинг терапевтической концентрации противогрибковых препаратов в плазме (сила рекомендаций А, качество доказательств II) (табл. 8) и серологический мониторинг, однако в опубликованных исследованиях это редко полностью выполняется и описывается. Указанные недостатки повлияли на разработку данных рекомендаций.

Решение о начале терапии ХЛА пероральными триазолами зависит от варианта заболевания или клинического фенотипа и наличия показаний к хирургическому лечению. В целом пероральная амбулаторная терапия триазолами, вероятно, дает некоторый терапевтический эффект при прогрессировании и / или при ХЛА с клиническими проявлениями. Решение может основываться на оценке качества жизни с помощью, например, шкалы респираторного вопроса Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ*) [84, 85] или шкалы респираторных симптомов [15].

Пероральная терапия итраконазолом эффективна при предотвращении или лечении жизнеугрожающих ЛК (сила рекомендаций А, качество доказа-

тельств II) [86–88], а также для стабилизации клинических и рентгенологических проявлений у больных ХКЛА при сравнительно небольшом риске с точки зрения переносимости [83]. В настоящее время пероральная терапия триазолами считается стандартом лечения. По данным некоторых исследований, пероральный вориконазол при приемлемой переносимости также эффективен в случае ХКЛА, в качестве стартовой терапии (сила рекомендаций А, качество доказательств II) или после лечения итраконазолом (при неэффективности или непереносимости последнего) (сила рекомендаций А, качество доказательств II) [15, 30, 89–92]. В ретроспективном когортном исследовании подтверждены доказательства того, что пероральный позаконазол можно рассматривать как альтернативное лечение (сила рекомендаций В, качество доказательств II) [59].

ХФЛА обычно является терминальной фазой нелеченого ХКЛА с исходом в распространенный легочный фиброз. Длительное лечение итраконазолом может быть эффективно для стабилизации общего состояния пациента, но с ограниченным влиянием на одышку [10].

В данных рекомендациях однозначно советуется лечить ПИА так же, как острый инвазивный аспергиллез, как описано в Клинических рекомендациях по аспергиллезу ESCMID (2016) и т. д. В нескольких когортных исследованиях указано, что в некоторых случаях больные ПИА могут отвечать на длительную пероральную терапию итраконазолом [31, 86, 87, 93, 94]. В проспективном многоцентровом исследовании ХЛА с терапией вориконазолом подтверждены результаты предыдущего исследования, по результатам которого показано, что эффективность вориконазола значительно выше при ПИА, чем при ХКЛА [15, 90, 95].

Длительность противогрибковой терапии ХЛА

При ХКЛА ответ на противогрибковую терапию, как правило, наступает медленно. В то же время у большинства больных с эффективной терапией положительный эффект лечения очевиден к 6-му месяцу [59]. Таким образом, первоначальная терапия пероральными триазолами должна продолжаться ≥ 4 –6 мес. (сила рекомендаций А, качество доказательств I). У больных с развившимся ухудшением за этот период данную терапию следует признать неэффективной и использовать другой режим лечения. У больных с минимальным ответом на первоначальную

Таблица 8

Терапия пероральными триазолами при хроническом легочном аспергиллезе

Table 8

Oral triazole therapy of chronic pulmonary aspergillosis

Противогрибковый препарат и доза	Сила рекомендаций	Качество доказательств
Итраконазол 200 мг 2 раза в день с коррекцией по концентрации в сыворотке крови	A	II
Вориконазол* 150–200 мг 2 раза в день с коррекцией по концентрации в сыворотке крови	A	II
Позаконазол 400 мг 2 раза в день (жидкий) или 300 мг 1 раз в день (таблетки)	B	II

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; * – для больных старше 70 лет с низкой массой тела, серьезными заболеваниями печени и уроженцев Северо-Восточной Азии, которые могут быть медленными метаболизерами, рекомендуются более низкие дозы.

Note: *, lower doses advised in those aged >70 years, low weight, significant liver disease and those of North East Asian descent who may be slow metabolisers.

терапию она должна быть продолжена как минимум 9 мес.; если терапия все же эффективна у данного больного, за это время эффект почти всегда должен проявиться (сила рекомендаций С, качество доказательств III) [59]. У больных, ответивших на первоначальную терапию и продолживших лечение, длительность его четко не определена, но исход, как правило, более благоприятный (сила рекомендаций В, качество доказательств II) [83]. Если достигнута только стабилизация заболевания, то длительная терапия неэффективна, но при этом каждый случай следует анализировать отдельно с учетом таких факторов, как дыхательная недостаточность, переносимость терапии, лекарственное взаимодействие с другими препаратами и стоимость лечения. Поскольку основной целью терапии является предотвращение ЛК и фиброзирование, эффективность лечения даже у пациента со стабильным течением заболевания может определяться как отсутствие прогрессирования. Нередко, хотя и не у всех больных, при прекращении лечения развиваются обострения заболевания [83].

Внутривенное альтернативное лечение ХЛА

Внутривенная противогрибковая терапия ХЛА может потребоваться пациентам с прогрессирующим течением, неэффективностью или непереносимостью пероральных триазолов, либо при развитии резистентности к триазолам (табл. 9). Кроме того, в некоторых исследованиях внутривенная противогрибковая терапия рассматривалась как начальная фаза, направленная на достижение контроля над инфекцией, с последующим переводом больных на пероральную поддерживающую терапию противогрибковыми препаратами. Для внутривенного введения используются амфотерицин В или эхинокандины, которые являются альтернативой триазолам.

При кратковременном (2–4 нед.) внутривенном назначении микафунгина по сравнению с внутри-

венным вориконазолом у больных ХЛА был достигнут эквивалентный ответ на терапию (60 % vs 53 % соответственно) при значительном улучшении профиля безопасности [14]. В небольшом двойном слепом РКИ показано улучшение качества жизни больных ХЛА при применении представителя эхинокандинов каспофунгина – так же, как при использовании микафунгина [97]. В отдельных ситуациях сложного ХЛА на фоне саркоидоза возможны циклические курсы каспофунгина в сочетании с пероральной поддерживающей терапией триазолами между курсами вливаний [102].

На фоне коротких курсов внутривенного липосомального амфотерицина В (средняя суточная доза 3 мг / кг в течение 17 дней) после первоначальной терапии пероральными триазолами у больных ХЛА клиническое улучшение достигалось в 65 % случаев, хотя при этом в 32 % случаев развивалось острое повреждение почек [103], не всегда обратимое. Внутривенный амфотерицин В дезоксихолат у больных ХЛА малоэффективен или совсем неэффективен [10, 31].

Местная внутриполостная терапия при ХЛА

Если невозможно применить хирургическое лечение по поводу рецидивирующих ЛК, у больных без геморрагического диатеза можно рассматривать инстилляцию противогрибкового препарата в аспергиллезную полость (сила рекомендаций С, качество доказательств II). В нескольких клинических сообщениях описано разрешение аспергиллемы после внутриполостных инстилляций противогрибкового препарата, тогда как системная противогрибковая терапия была неэффективной либо вызывала побочные эффекты [104–113]. Введение противогрибкового препарата в полость может осуществляться через эндобронхиальный катетер при бронхоскопии либо через чрескожную трансторакальную иглу или

Таблица 9
Длительность терапии хронического легочного аспергиллеза
Table 9
Duration of therapy for chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Лечение	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Больные ХЛА, получающие противогрибковую терапию	Контроль над инфекцией, устранение легочного фиброза, предотвращение кровохарканья, улучшение качества жизни	6 мес. противогрибковой терапии	В	II	[15, 30, 31, 59, 83, 89, 96]	Оптимальная продолжительность терапии ХЛА не установлена; у отдельных больных может потребоваться поддерживающая терапия неопределенной длительности
		Длительная противогрибковая терапия в зависимости от клинического состояния и переносимости лекарственного препарата	С	III	[15, 30, 89, 59]	
Больные ПИА / ХНЛА	Излечение	6 мес.	В	II	[15, 30]	Может потребоваться более длительная терапия у больных, продолжающих получать иммуносупрессоры

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; ПИА – подострый инвазивный аспергиллез; ХНЛА – хронический некротизирующий легочный аспергиллез.

катетер, помещенные в аспергиллезную полость. Обычно используется чрескожный катетер, что позволяет избежать повторных бронхоскопий и сократить длительность лечения [107].

К противогрибковым препаратам, применяемым для инстилляций, относятся амфотерицин В, азолы (миконазол, итраконазол), йодид натрия и нистатин. Опубликованная краткосрочная эффективность составляет 70–100 %. Препаратом выбора является амфотерицин В (50 мг в 20 мл 5%-ного раствора декстрозы) (сила рекомендаций С, качество доказательств II); вводимое количество зависит от размеров полости. Следует избегать вливания амфотерицина непосредственно в бронхиальное дерево из-за риска токсических эффектов. К возможным осложнениям терапии амфотерицином относятся кашель, боль в грудной клетке, пневмоторакс или эндобронхиальный рефлюкс, который опасен для больных с низким респираторным резервом. При эффективном лечении инстилляций противогрибкового препарата приводят к исчезновению кровохарканья и болевого синдрома, прекращению высевания *Aspergillus* в мокроте, снижению титра антител к *Aspergillus*, иногда – к исчезновению или уменьшению аспергиллемы.

Наблюдение

Единственным способом оценки прогрессирования ХЛА является визуализационный контроль. Полную информацию дают РГ и КТ легких. Для динамического наблюдения оптимальным считается КТ со сниженной дозой лучевой нагрузки в соответствии с принципом ALARA (принцип наиболее возможных низких доз) [74, 114]. Рекомендуется выполнять контрольные КТ легких каждые 3–6 мес. от начала противогрибковой терапии [15, 59] с последующим увеличением интервалов между исследованиями и при каждом серьезном изменении клинического состояния пациента (сила рекомендаций В, качество доказательств III) (табл. 10). Рентгенологическая картина ХЛА меняется медленно и при повторной КТ или РГ легких ранее чем через 3 мес. видимые изменения весьма незначительны. Признаками улучшения являются уменьшение плевральных утолщений; уменьшение объема масс или жидкости,

заполняющих полость, неровности внутреннего контура полости, размеров узлов или зоны перикавитарной консолидации. К признакам неэффективности терапии относятся увеличение размеров полости, появление новых полостей или слияние старых, формирование аспергиллемы, увеличение площади перикавитарной консолидации. Эффективность лечения оценивается прежде всего по распространенности зоны консолидации, толщине стенок полости и ее размерам, «грибковым шарам» и плевральным утолщениям по сравнению с аналогичными изменениями на предшествующих снимках. Также можно использовать волюметрическую оценку патологических изменений.

Терапия ГКС при ХЛА

Одним из важных факторов риска прогрессирования или диссеминации при ХЛА является терапия системными или ингаляционными ГКС [115]. При отсутствии адекватной противогрибковой терапии лечение ГКС ускоряет прогрессирование заболевания. В то же время лечение таких фоновых заболеваний, как саркоидоз, ревматоидный артрит, ХОБЛ, АБЛА или БА порой невозможно без иммуносупрессивных препаратов, включая ГКС. В этих случаях преднизолон в дозе 5–30 мг в сутки или другие иммуносупрессоры можно использовать только на фоне адекватной противогрибковой терапии [74] (сила рекомендаций В, качество доказательств II).

Иммунотерапия интерфероном- γ при ХЛА

При ХЛА можно выявить различные, иногда скрытые иммунологические дефекты, но единственным дефектом, который можно восполнить, является дефицит интерферона- γ (IFN- γ). Сниженная продукция IFN- γ и интерлейкина (IL)-12, необходимого для выработки IFN- γ , выявлены в группе больных ХЛА ($n = 30$) [116]. В то же время у них наблюдались нормальные механизмы ответа на стимуляцию цельной крови *in vitro* различными стимулами, что проводилось в целях изучения IL-12- и IFN- γ -зависимых реакций. Снижение иммунного ответа, медиированного IFN- γ , отмечено у больных ($n = 2$) с прогрессирующим, несмотря на адекватную про-

Таблица 10
Внутривенная альтернативная терапия хронического легочного аспергиллеза
Table 10
Intravenous alternatives for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Лечение	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка
Больные ХЛА с прогрессирующим течением при неэффективности, плохой переносимости или резистентности к триазолам	Контроль над инфекцией	Микафунгин 150 мг в сутки	В	II	[16, 90, 97–100]
		Амфотерицин В дезоксихолат 0,7–1,0 мг / кг в сутки	С	III	[10]
		Липосомальный амфотерицин В 3 мг / кг в сутки	В	IIa	[101]
		Каспофунгин 50–70 мг в сутки	С	IIa	[96, 102]

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез.

тивогрибковую терапию, ХЛА [117]. Это наблюдение позволяет говорить о возможности заместительной терапии у больных ХЛА. У обоих больных дополнительное назначение IFN- γ (50–60 мг подкожно 3 раза в неделю) привело к клиническому улучшению [117]. В другом наблюдательном исследовании сообщается о больных ($n = 3$) со стабилизацией или улучшением течения заболевания после добавления IFN- γ к противогрибковой терапии [10]. В связи с небольшим числом описанных случаев и отсутствием контролируемых исследований выработка рекомендаций по этому вопросу невозможна.

Лечение ЛК при ХЛА

Течение ХКЛА и простой аспергиллемы может осложниться кровохарканьем, реже – умеренным или жизнеугрожающим ЛК [61]. Кровохарканье и умеренное ЛК обычно поддаются терапии транексамовой кислотой (обычно 500 мг 3 раза в день), хотя этот препарат не предназначен для такой ситуации (сила рекомендаций А, качество доказательств III) [118, 119]. Транексамовая кислота препятствует растворению тромбов, т. к. подавляет фибринолиз. На фоне лечения транексамовой кислотой повышается риск инфаркта и снижается частота мозговых инсультов. Явления непереносимости чаще всего проявляются желудочно-кишечными симптомами.

При умеренных и тяжелых ЛК может возникнуть необходимость в эмболизации – либо как временной мере перед хирургическим лечением, либо как самостоятельной лечебной процедуре. При ХЛА источником ЛК могут стать патологическая и вновь образованная сеть мелких сосудов, принадлежащих к большому кругу кровообращения, и непосредственно прилегающая к пораженной области. Как пра-

вило, эти сосуды относятся к бронхиальным артериям, но могут происходить из других артерий: межреберных, подключичных или внутренних грудных (маммарных). В такой ситуации нередко появляются многочисленные патологические сосудистые анастомозы. Успешная эмболизация приводит к закрытию этих сосудов.

У больных с анастомозами между межреберными артериями и передней спинальной артерией безопасная эмболизация возможна только при введении катетера кзади от передней спинальной артерии.

Эмболизация бронхиальных артерий – сложная процедура, требующая участия опытного интервенционного рентгенолога. Эмболизация эффективна в 50–90 % случаев в зависимости от опыта рентгенолога [120–123]. Рецидив ЛК в течение 3 лет возникает у 30–50 % больных [123], но, вероятно, частоту рецидивов можно уменьшить с помощью эффективной противогрибковой терапии. К осложнениям эмболизации относятся боли в грудной клетке, мозговой инсульт с корковым кровоизлиянием или снижением зрения, инфаркт спинного мозга, гематомы грудной стенки, почечная недостаточность и аллергические реакции на контрастное вещество. При терапии внутривенным амфотерицином В он должен быть отменен на 24–48 ч после эмболизации бронхиальных артерий во избежание аддитивной нефротоксичности.

Показания к хирургическому лечению ХЛА

Хирургическая резекция аспергиллемы – это самостоятельный вариант лечения у больных с сохранной легочной функцией (сила рекомендаций А, качество доказательств II) (табл. 11) [124, 125]. Успешность хирургического лечения зависит от возможности

Таблица 11
Виды хирургического лечения и показания к нему при хроническом легочном аспергиллезе
Table 11
Indications for and types of surgery for chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Метод лечения	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Одиночная / простая аспергиллема	Излечение и предотвращение жизнеугрожающего ЛК	Лобэктомия или другая сегментарная резекция	A	II	[9, 21, 124–131]	Необходима оценка соотношения риска и пользы. Больные должны наблюдаться в центрах с опытом хирургического лечения аспергиллеза
		ВТС	B	II	[129, 132]	Может потребоваться торакотомия
ХКЛА, рефрактерный к противогрибковой терапии, включая резистентность к различным азолам, или с жизнеугрожающими ЛК	Улучшение контроля над заболеванием, по возможности – излечение	Тщательная оценка риска, связанного с лобэктомией или пульмонэктомией	A	II	[125, 127]	Предшествующая эмболизация как выжидательная мера
		Торакопластика с одновременной каверностомией и перемещением мышечного лоскута	C / D	III	[133, 134]	Необходима опытная хирургическая бригада

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; ЛК – легочное кровотечение; ВТС – видеоассистированная торакокопия; ХКЛА – хронический кавитарный легочный аспергиллез.

полностью резецировать аспергиллему без риска заноса элементов грибка в плевральную полость. При простой аспергиллеме риск рецидива заболевания и ЛК невелик, тогда как при ХКЛА эффективность хирургического лечения ниже [124–126].

Возможность хирургического лечения должна обсуждаться у всех больных с тяжелыми ЛК. Важным фактором благоприятного исхода является наличие хирургов с опытом резекции аспергиллем. При тяжелом ЛК жизнеспасающей процедурой перед хирургическим лечением может стать катетерная эмболизация бронхиальных артерий (сила рекомендаций В, качество доказательств II) [135]. Поскольку хирургическое лечение при очень тяжелом ЛК нечасто дает полный эффект, целесообразно сначала провести elective хирургическое вмешательство, которое требует тщательного отбора больных [125], поскольку многие больные физически истощены, что повышает риск летального исхода, пери- и постоперационных осложнений. В этой связи особый акцент следует сделать на состоянии сердечно-легочной системы. Больные с дефицитом массы тела должны получать дополнительное питание перед хирургическим вмешательством для улучшения нутритивного статуса, в т. ч. с использованием назогастрального зонда или чрескожной эндоскопической гастростомы, если пероральное питание недостаточно эффективно. Если хирургическое лечение невозможно вследствие высокого риска, можно обсуждать возможность бронхоскопического удаления аспергиллемы (сила рекомендаций В, качество доказательств III) [136, 137].

Возможными осложнениями резекции аспергиллемы являются пневмоторакс, эмпиема плевры, пневмония, раневая инфекция, бронхоплевральная фистула, дыхательная недостаточность, массивное ЛК и летальный исход [127, 138]. Риск пери- и постоперационных осложнений и летального исхода значительно выше у больных с множественными полостями в легких (ХКЛА) по сравнению с простой аспергиллемой [9, 127, 128]. На отдаленный исход также влияет вариант течения заболевания. При простой аспергиллеме 10-летняя выживаемость составляет 69–90 %, тогда как при ХКЛА летальность выше и 10-летняя выживаемость – 63–80 % [125, 127, 129, 138].

В последние годы по мере улучшения хирургической техники исходы лечения улучшаются [130]. Сегодня возможны буллэктомия, сегментэктомия, сублобарная резекция, краевая резекция, лобэктомия, плеврэктомия, пульмонэктомия. При ВТС снижается число осложнений и продолжительность госпитализации, данный метод рассматривается как альтернатива открытой хирургической резекции простой аспергиллемы и множественных полостей без инфильтрации средостения (сила рекомендаций В, качество доказательств II) [129, 132]. В ходе операции могут возникнуть непредвиденные обстоятельства с необходимостью конверсии в торакотомию (кровотечения, плотные фиброзные сращения, сращения междолевой плевры, лимфоаденопатия

средостения) [132]. У некоторых больных с распространенным поражением может потребоваться торакопластика с одновременной каверностомией и перемещением мышечного лоскута (сила рекомендаций С, качество доказательств III) [133, 134].

Для предотвращения аспергиллезной эмпиемы или рецидива заболевания в случае, когда полная резекция аспергиллемы невозможна, назначается противогрибковая терапия [125], однако данные об эффективности триазолов после хирургического удаления простой аспергиллемы отсутствуют [139, 140], хотя по мнению экспертов, в этой ситуации требуется более дифференцированный подход [125]. Простая аспергиллема, которая может быть резецирована без риска распространения грибкового материала, вероятно, не требует адьювантной противогрибковой терапии (сила рекомендаций D, качество доказательств II) [139, 140]. Если нельзя исключить риск распространения грибковой инфекции вследствие сложности хирургического вмешательства, противогрибковая терапия может назначаться в течение нескольких недель до операции (сила рекомендаций А, качество доказательств III). Рекомендуется интраоперационный посев на грибы части аспергиллемы или полости, особенно у больных, ранее получавших противогрибковую терапию. В случае периоперационного распространения грибковой инфекции плевральная полость должна быть промыта либо амфотерицином В деоксихолатом, либо тауролидином (сила рекомендаций В, качество доказательств III) [125]. У таких больных желателен назначение противогрибковой терапии в постоперационном периоде (сила рекомендаций А, качество доказательств III). Постоперационная противогрибковая терапия рекомендуется в следующих случаях: если до и после операции получены положительные посевы либо обнаружены гифы гриба в резецированной легочной паренхиме (в отличие от полости); если в процессе удаления аспергиллемы присутствовал риск распространения инфекции на соседние легочные сегменты и / или плевру; при неполной резекции и сохранении части поражений в легком. В настоящее время отсутствуют рекомендации по длительности противогрибковой терапии при неполном удалении аспергиллемы; этот вопрос решается индивидуально.

Наблюдение после резекции аспергиллезных узлов

Диагноз аспергиллезных узлов обычно выставляется по результатам гистологического исследования эксцизионной биопсии, иногда чрескожной или других видов биопсии (табл. 12). Пациент с одиночным аспергиллезным узлом не нуждается в противогрибковой терапии (сила рекомендаций В, качество доказательств III), если он иммунонекомпрометирован (сила рекомендаций А, качество доказательств III), что нередко встречается у больных, например, ревматоидным артритом. Измерение антител IgG к *Aspergillus* – удобный метод мониторинга пациентов с аспергиллезными узлами, но в настоящее время отсутствуют данные об его эффективности.

Если одиночный узел не резецирован (например, диагноз поставлен по чрескожной биопсии), требуется тщательное наблюдение больного с количественным определением антител IgG к *Aspergillus*, воспалительных маркеров и рентгенологическим наблюдением каждые 3 мес. для своевременного назначения противогрибковой терапии (сила рекомендаций В, качество доказательств III). При множественных аспергиллезных узлах, среди которых 1 был удален, а остальные оставлены, рекомендуется противогрибковая терапия (сила рекомендаций В, качество доказательств III), при которой, как ожидается, могут уменьшиться размеры большинства узлов; если же некоторые узлы, напротив, увеличиваются в размерах, следует заподозрить другую их природу, например, злокачественную опухоль. Необходимо тщательный РГ-контроль (каждые 3 мес.) для своевременного выявления прогрессирования. Во всех случаях следует минимизировать лечение ГКС.

Обсуждение

Установлено, что у больных ХЛА при длительной противогрибковой терапии может быть получен положительный результат и повыситься 5-летняя выживаемость без других терапевтических вмешательств (75–80 %). Это диктует необходимость ранней и возможно более точной диагностики. Выбор между хирургической резекцией либо лекарственной терапией (в реальности – отсутствием лечения), который существовал в 1970–1990-х гг., после 2010 г. заменен на более широкий выбор вариантов ведения больных ХЛА. Для больных, не желающих подвергаться хирургическому вмешательству или имеющих противопоказания, лечение точно не определено, и даже после хирургического лечения возможны рецидивы заболевания. Таким образом, большинство больных ХЛА нуждаются в хроническом лечении. Во многих случаях основной целью лечения является уменьшение симптомов и предотвращение прогрессирования. Иногда больные не имеют ни клинических проявлений, ни прогрессирования даже при отсутствии лечения. Противоположная ситуация

складывается у лиц с выраженными клиническими симптомами, у которых болезнь прогрессирует, несмотря на интенсивную противогрибковую терапию, иногда в комбинации с иммунотерапией. Остановка прогрессирования, в частности минимизация снижения легочной функции, является важной целью лечения, которая не всегда достижима. При противогрибковой терапии нормализуется масса тела, уменьшаются утомляемость, кашель, продукция мокроты, кровохарканье и одышка; однако достичь этого также удается не всегда.

Данные клинические рекомендации прежде всего обрисовывают диагностические, хирургические и лекарственные аспекты ведения больных ХЛА и мониторингование их состояния. Разработка этих рекомендаций стала возможной благодаря многочисленным публикациям по разным аспектам ХЛА. В некоторых случаях сила рекомендаций установлена авторами с большим клиническим опытом ведения больных ХЛА. Без сомнения, дальнейшие исследования и высококачественные публикации, а также новые диагностические и терапевтические методы сделают данные рекомендации более конкретными, а сегодняшние подходы покажутся архаичными. Однако очевидно, что сегодня клиницисты сталкиваются с множеством проблем при постановке диагноза ХЛА и подборе эффективного терапевтического режима.

ХЛА является легочным заболеванием, следовательно, основная роль врачей-пульмонологов и рентгенологов заключается в настороженности относительно ХЛА и раннем начале обследования для подтверждения или исключения этого диагноза. Немалую роль при этом играют микологические и / или иммунологические методы диагностики. Если выбран хирургический метод лечения, необходимо оценить риски для предотвращения распространения инфекции на плевру и рецидивов заболевания. Если хирургическое лечение невозможно или нежелательно, может быть начата долговременная противогрибковая терапия и длительное наблюдение такого больного должно осуществляться врачом, имеющим опыт лечения противогрибковыми препаратами,

Таблица 12
Наблюдение больных с аспергиллезными узлами после хирургического лечения
Table 12
Follow up of Aspergillus nodules after resection surgery

Популяция больных	Цель	Лечение	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Больные с аспергиллезными узлами, не получающие противогрибковую терапию	Раннее выявление прогрессирования и / или рака легкого при множественном поражении	Клиническое наблюдение в течение 3–6 мес. с использованием низкодозовых методов лучевой диагностики, воспалительных маркеров и IgG-антител / преципитинов к <i>Aspergillus</i>	A	III	[125, 141]	Не требуется, если одиночный узел был удален полностью
Пациенты, перенесшие лобэктомию / пульмонэктомию	Раннее выявление рецидива	Наблюдение в течение 3–6 мес., затем каждые 6 мес. в течение 3 лет, исследование воспалительных маркеров и IgG-антител / преципитинов к <i>Aspergillus</i>	A	III	[125]	В настоящее время отсутствуют факторы прогноза рецидива. При стойком повышении титра IgG-антител к <i>Aspergillus</i> требуется полное обследование

либо командой врачей с опытом как противогрибковой терапии, так и ведения респираторных осложнений фонового легочного заболевания. При таких характеристиках ХЛА, как длительная противогрибковая терапия с необходимостью мониторинга терапевтических концентраций препаратов и резистентности к ним и выявления неэффективности противогрибковой терапии, данное заболевание следует отнести к инфекционным, требующим соответствующего клинического опыта, но при этом врачи, как правило, не имеют достаточного опыта ведения фоновых легочных заболеваний — ХОБЛ, саркоидоза, тяжелой БА и т. д. Нередкой проблемой больных ХЛА являются коинфекции, особенно НТМ. В любом случае при ведении таких пациентов требуется высококачественная микологическая диагностика. Рекомендации по решению этих проблем можно вы-

работать не всегда. Как во многих других сложных клинических ситуациях, дальнейшее накопление опыта и наблюдения больных позволит улучшить исходы этого заболевания.

Значительная доля больных ХЛА живут в странах с низким или средним уровнем дохода, ХЛА у них развивается на фоне легочного туберкулеза. Не все изложенные рекомендации могут применяться в странах с низким социальным уровнем. Однако эксперты специально не «занижали» рекомендации, а, напротив, призывают коллег, работающих в таких странах, адаптировать данные рекомендации и развивать необходимые медицинские службы. Например, иногда хирургическое лечение может быть более предпочтительным, чем длительная противогрибковая терапия, даже если имеется определенный риск.

Список сокращений

ЕСММ (*European Confederation of Medical Mycology*) — Европейская конфедерация медицинской микологии
 EFISG (*European Fungal Infection Study Group*) — Исследовательская группа по грибковым инфекциям ESCMID
 ERS (*European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество
 ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) — Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний
 IFN- γ — интерферон- γ
 Ig — иммуноглобулин
 SGRQ (*The Saint George Respiratory Questionnaire*) — Респираторный вопросник Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ
 АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез
 БА — бронхиальная астма
 БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж

БАС — бронхоальвеолярный смыв
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВТС — видеоассистированная торакоскопия
 ГКС — глюкокортикостероид
 ГМ — галактоманнан
 КТ — компьютерная томография
 ЛК — легочное кровотечение
 НТМ — нетуберкулезный микобактериоз
 ПИА — подострый инвазивный аспергиллез
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 РГ — рентгенография
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 ХКЛА — хронический кавитарный легочный аспергиллез
 ХЛА — хронический легочный аспергиллез
 ХНЛА — хронический некротизирующий легочный аспергиллез
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ХФЛА — хронический фиброзирующий легочный аспергиллез

Литература / References

- Bennett J. On the parasitic vegetable structures found growing in living animals. *Trans Royal Soc. Edinburgh*. 1842; 15: 277–279.
- Kelmenson V.A. Treatment of pulmonary aspergillosis. *Dis. Chest*. 1959; 36: 442–443.
- Deve F. Une nouvelle forme anatomo-radiologique mycose pulmonaire primitive. Le mega-mycetome intra-bronchiectasique [A new anatomical shape radiological primary pulmonary fungal infection. The megamycetoma intra-bronchiectasique]. *Arch. Med. Chir. Appar. Respir.* 1938; 13: 337.
- Finegold S.M., Will D., Murray J.F. Aspergillosis: a review and report of 12 cases. *J. Med.* 1959; 27: 463–482.
- Longbottom J.L., Pepys J., Clive F.T. Diagnostic precipitin test in *Aspergillus* pulmonary mycetoma. *Lancet*. 1964; 1: 588–589.
- Gefer W.B., Weingrad T.R., Epstein D.M. et al. «Semi-invasive» pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of *aspergillus* infections of the lung. *Radiology*. 1981; 140: 313–321.
- Binder R.E., Faling L.J., Pugatch R.D. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine*. 1982; 61: 109–124.
- Battaglini J.W., Murray G.F., Keagy B.A. et al. Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma. *Ann. Thorac. Surg.* 1985; 39: 512–516.
- Daly R.C., Pairolero P.C., Piehler J.M. et al. Pulmonary aspergilloma. Results of surgical treatment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 92: 981–988.
- Denning D.W., Riniotis K., Dobrashian R. et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (Suppl. 3): S265–S280.
- Godet C., Philippe B., Laurent F. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration*. 2014; 88: 162–174.
- Hope W.W., Walsh T.J., Denning D.W. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med. Mycol.* 2005; 43 (Suppl. 1): S207–S238.

13. Izumikawa K., Tashiro T., Tashiro M. et al. Pathogenesis and clinical features of chronic pulmonary aspergillosis – is it possible to distinguish CNPA and CCPA clinically? *J. Infect. Chemother.* 2014; 20: 208–212.
14. Kohno S., Izumikawa K., Ogawa K. et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J. Infect.* 2010; 61: 410–418.
15. Cadranel J., Philippe B., Hennequin C. et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31: 3231–3239.
16. Kohno S., Masaoka T., Yamaguchi H. et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 372–379.
17. Denning D.W., Perlin D.S. Azole resistance in *Aspergillus*: a growing public health menace. *Future Microbiol.* 2011; 6: 1229–1232.
18. Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med. Mycol.* 2013; 51: 361–370.
19. Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 621–626.
20. Stevens D.A., Kan V.L., Judson M.A. et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 696–709.
21. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 327–360.
22. Ullmann A.J., Cornely O.A., Donnelly J.P. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18: Suppl. 7, 1–8.
23. Dai Z., Zhao H., Cai S. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects. *Respirology.* 2013; 18: 323–331.
24. Kim S.Y., Lee K.S., Han J. et al. Semiinvasive pulmonary aspergillosis: CT and pathologic findings in six patients. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174: 795–798.
25. Kobashi Y., Fukuda M., Yoshida K. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis as a complication of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respirology.* 2006; 11: 809–813.
26. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015; 70: 270–277.
27. Denning D.W., Follansbee S., Scolaro M. et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 654–662.
28. Kono Y., Tsushima K., Yamaguchi K. et al. The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir. Med.* 2013; 107: 1094–1100.
29. Uffredi M.L., Mangiapan G., Cadranel J. et al. Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 22: 457–462.
30. Camuset J., Nunes H., Dombret M.-C. et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest.* 2007; 131: 1435–1441.
31. Nam H.-S., Jeon K., Um S.-W. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14: e479–e482.
32. Horvath J.A., Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am. J. Med.* 1996; 100: 171–178.
33. McCarthy D.S., Pepys J. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis. Clinical immunology. 2. Skin, nasal and bronchial tests. *Clin. Allergy.* 1971; 1: 415–432.
34. Chakrabarti A., Sethi S., Raman D.S.V. et al. Eight-year study of allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Indian teaching hospital. *Mycoses.* 2002; 45: 295–299.
35. Pashley C.H., Fairs A., Morley J.P. et al. Routine processing procedures for isolating filamentous fungi from respiratory sputum samples may underestimate fungal prevalence. *Med. Mycol.* 2012; 50: 433–438.
36. Fraczek M.G., Kirwan M.B., Moore C.B. et al. Volume dependency for culture of fungi from respiratory secretions and increased sensitivity of *Aspergillus* quantitative PCR. *Mycoses.* 2014; 57: 69–78.
37. Howard S.J., Cerar D., Anderson M.J. et al. Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15: 1068–1076.
38. Izumikawa K., Yamamoto Y., Mihara T. et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2012; 50: 811–817.
39. Shin B., Koh W.-J., Jeong B.-H. et al. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J. Infect.* 2014; 68: 494–499.
40. Franquet T., Mäller N.L., Giménez A. et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics.* 2001; 21: 825–837.
41. Tashiro T., Izumikawa K., Tashiro M. et al. A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and a new proposal. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2013; 66: 312–316.
42. van Toorenbergen A.W. Between-laboratory quality control of automated analysis of IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 74: 278–281.
43. Baxter C.G., Denning D.W., Jones A.M. et al. Performance of two *Aspergillus* IgG EIA assays compared with the precipitin test in chronic and allergic aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19: E197–E204.
44. Guitard J., Sendid B., Thorez S. et al. Evaluation of a recombinant antigen-based enzyme immunoassay for the diagnosis of noninvasive aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 762–765.
45. Aspergilloma and residual tuberculous cavities – the results of a resurvey. *Tubercle.* 1970; 51: 227–245.
46. Kitasato Y., Tao Y., Hoshino T. et al. Comparison of *Aspergillus* galactomannan antigen testing with a new cut-off index and *Aspergillus* precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology.* 2009; 14: 701–708.
47. Ohba H., Miwa S., Shirai M. et al. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respir. Med.* 2012; 106: 724–729.
48. Brouwer J. Detection of antibodies against *Aspergillus fumigatus*: comparison between double immunodiffusion, ELISA and immunoblot analysis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988; 85: 244–249.
49. Schønheyder H. Pathogenetic and serological aspects of pulmonary aspergillosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1987; 51 (Suppl.): 1–62.

50. Ninomiya H., Harada S., Harada Y. et al. [Serological diagnosis of pulmonary aspergillosis-measurement of IgG-, IgM- and IgA-antibodies against *Aspergillus fumigatus* by means of ELISA]. *Kekkaku*. 1990; 65: 263–272.
51. Agarwal R., Garg M., Aggarwal A.N. et al. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): long-term outcomes. *Respir. Med.* 2012; 106: 942–947.
52. McCarthy D.S., Pepys J. Pulmonary aspergilloma-clinical immunology. *Clin. Allergy*. 1973; 3: 57–70.
53. Brummund W., Resnick A., Fink J.N. et al. *Aspergillus fumigatus*-specific antibodies in allergic bronchopulmonary aspergillosis and aspergilloma: evidence for a polyclonal antibody response. *J. Clin. Microbiol.* 1987; 25: 5–9.
54. Page I.D., Richardson M., Denning D.W. Antibody testing in aspergillosis-quo vadis? *Med. Mycol.* 2015; 52: 417–439.
55. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2005; 43 (Suppl. 1): S147–S154.
56. Roberts C.M., Citron K.M., Strickland B. Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology*. 1987; 165: 123–128.
57. Baxter C.G., Bishop P., Low S.E. et al. Pulmonary aspergillosis: an alternative diagnosis to lung cancer after positive [18F]FDG positron emission tomography. *Thorax*. 2011; 66: 638–640.
58. Kim J.Y., Yoo J.-W., Oh M. et al. (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography findings are different between invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2013; 37: 596–601.
59. Felton T.W., Baxter C., Moore C.B. et al. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 1383–1391.
60. Baliko Z., Sarosi V., Illes M.B. et al. PET-CT imaging and reality. *Pathol. Oncol. Res.* 2011; 17: 393–395.
61. Patterson K.C., Streck M.E. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest*. 2014; 146: 1358–1368.
62. Smith N.L., Denning D.W. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 865–872.
63. Kato T., Usami I., Morita H. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in pneumoconiosis: clinical and radiologic findings in 10 patients. *Chest*. 2002; 121: 118–127.
64. Parakh U.K., Sinha R., Bhatnagar A.K. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a rare complication in a case of silicosis. *Indian. J. Chest Dis. Allied. Sci.* 2005; 47: 199–203.
65. Blanco J.J., Barcala F.J.G., Moure M.A.A. et al. Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica como complicación de silicosis [Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis as a complication of silicosis]. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011; 34: 109–114.
66. Lachkar S., Dominique S., Thiberville L. et al. Aspergillose et sarcoïdose [Aspergillosis and sarcoidosis]. *Rev. Mal. Respir.* 2007; 24: 943–953.
67. Soubani A.O., Chandrasekar P.H. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002; 121: 1988–1999.
68. Huang C.-W., Lee M.-A., Lu R.-H. et al. A case of pulmonary aspergilloma and actinomycosis. *J. Med. Microbiol.* 2011; 60: 543–546.
69. Bal A., Bagai M., Mohan H. et al. Aspergilloma in a pulmonary hydatid cyst: a case report. *Mycoses*. 2008; 51: 357–359.
70. Pimentel J.C. Pulmonary calcification in the tumor-like form of pulmonary aspergillosis: pulmonary aspergilloma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966; 94: 208–216.
71. Park Y., Kim T.S., Yi C.A. et al. Pulmonary cavitary mass containing a mural nodule: differential diagnosis between intracavitary aspergilloma and cavitating lung cancer on contrast-enhanced computed tomography. *Clin. Radiol.* 2007; 62: 227–232.
72. Gazzoni F.F., Severo L.C., Marchiori E. et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses*. 2014; 57: 197–208.
73. Adeyemo A.O., Odelowo E.O., Makanjuola D.I. Management of pulmonary aspergilloma in the presence of active tuberculosis. *Thorax*. 1984; 39: 862–867.
74. Hafeez I., Muers M.F., Murphy S.A. et al. Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2000; 55: 717–719.
75. Yoon S.H., Park C.M., Goo J.M. et al. Pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients without air-menisus sign and underlying lung disease: CT findings and histopathologic features. *Acta. Radiol.* 2011; 52: 756–761.
76. Lim J., Lyu J., Choi C.-M. et al. Non-tuberculous mycobacterial diseases presenting as solitary pulmonary nodules. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14: 1635–1640.
77. Baik J.J., Lee G.L., Yoo C.G. et al. Pulmonary actinomycosis in Korea. *Respirology*. 1999; 4: 31–35.
78. McConnochie K., O'Sullivan M., Khalil J.F. et al. *Aspergillus* colonization of pulmonary rheumatoid nodule. *Respir. Med.* 1989; 83: 157–160.
79. Cavazza A., Paci M., Turrini E. et al. Fungus colonisation of pulmonary rheumatoid nodule. *J. Clin. Pathol.* 2003; 56: 636–637.
80. Denning D.W., Follansbee S.E., Scolaro M. et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 654–662.
81. Rajalingham S., Anshar F.M. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis presenting as bilateral pleural effusion: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2012; 6: 62.
82. Schweer K.E., Wittersheim M., Bangard C. et al. Chronische pulmonale aspergilloses: vier klinische fall-beispiele und überblick über die aktuelle literatur [Chronic pulmonary aspergillosis: four exemplary clinical cases and literature overview]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139: 2242–2247.
83. Agarwal R., Vishwanath G., Aggarwal A.N. et al. Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. *Mycoses*. 2013; 56: 559–570.
84. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
85. Al-shair K., Atherton G.T.W., Kennedy D. et al. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire in assessing health status in patients with chronic pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2013; 144: 623–631.
86. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 23: 607–614.
87. De Beule K., De Doncker P., Cauwenbergh G. et al. The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole, clinical results of an open international study (1982–1987). *Mycoses*. 1988; 31: 476–485.
88. Judson M.A., Stevens D.A. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr. Opin. Invest. Drugs*. 2001; 2: 1375–1377.

89. Jain L.R., Denning D.W. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *J. Infect.* 2006; 52: e133–e137.
90. Sambatakou H., Dupont B., Lode H. et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 527.e17–e24.
91. Saito T., Fujiuchi S., Tao Y. et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: experience in Japan. *Infection.* 2012; 40: 661–667.
92. Cucchetto G., Cazzadori A., Conti M. et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis with voriconazole: review of a case series. *Infection.* 2015; 43: 277–286.
93. Caras W.E., Pluss J.L. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 25–30.
94. Saraceno J.L., Phelps D.T., Ferro T.J. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest.* 1997; 112: 541–548.
95. Camuset J., Lavolé A., Wislez M. et al. [Infections aspergillaires broncho-pulmonaires du sujet nonimmunodéprimé [Bronchopulmonary aspergillosis infections in the non-immunocompromised patient]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2007; 63: 155–166.
96. Yoshida K., Shoji H., Takuma T. et al. Iliopsoas abscess caused by *Aspergillus fumigatus* complicated by pulmonary aspergillosis. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18: 569–575.
97. Kohno S., Izumikawa K., Yoshida M. et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 387–397.
98. Yasuda S., Ohnishi R., Suzuki T. et al. [Short-term efficacy evaluation of chronic pulmonary aspergillosis treated with micafungin and maintenance therapy of itraconazole]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2009; 47: 985–990.
99. Kohno S., Izumikawa K., Kakeya H. et al. Clinical efficacy and safety of micafungin in Japanese patients with chronic pulmonary aspergillosis: a prospective observational study. *Med. Mycol.* 2011; 49: 688–693.
100. Izumikawa K., Ohtsu Y., Kawabata M. et al. Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2007; 45: 273–278.
101. Newton P.J., Harris C., Denning D.W. The clinical response to a short-term course of intravenous liposomal amphotericin B therapy in patients with chronic pulmonary aspergillosis. Available from: <http://www.aspergillus.org.uk/content/clinical-response-short-term-course-intravenous-liposomal-amphotericin-b-therapy-patients>
102. Keir G.J., Garfield B., Hansell D.M. et al. Cyclical caspofungin for chronic pulmonary aspergillosis in sarcoidosis. *Thorax.* 2014; 69: 287–288.
103. Newton P.J., Harris C., Denning D.W. The clinical response to a short-term course of intravenous liposomal amphotericin B therapy in patients with chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2013; 56 (Suppl. 3): 164.
104. Rumbak M., Kohler G., Eastrige C. et al. Topical treatment of life threatening haemoptysis from aspergillomas. *Thorax.* 1996; 51: 253–255.
105. Kravitz J.N., Berry M.W., Schabel S.I. et al. A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe haemoptysis from pulmonary aspergilloma. *Chest.* 2013; 143: 1414–1421.
106. Giron J., Poey C., Fajadet P. et al. CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases. *Eur. J. Radiol.* 1998; 28: 235–242.
107. Yamada H., Kohno S., Koga H. et al. Topical treatment of pulmonary aspergilloma by antifungals: relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. *Chest.* 1993; 103: 1421–1425.
108. Hargis J.L., Bone R.C., Stewart J. et al. Intracavitary amphotericin B in the treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas. *Am. J. Med.* 1980; 68: 389–394.
109. Lee K.S., Kim H.T., Kim Y.H. et al. Treatment of hemoptysis in patients with cavitary aspergilloma of the lung: value of percutaneous instillation of amphotericin B. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 161: 727–731.
110. Shapiro M.J., Albelda S.M., Mayock R.L. et al. Severe hemoptysis associated with pulmonary aspergilloma: percutaneous intracavitary treatment. *Chest.* 1988; 94: 1225–1231.
111. Munk P.L., Vellet A.D., Rankin R.N. et al. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiology.* 1993; 188: 821–823.
112. Jackson M., Flower C.D., Shneerson J.M. Treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas with intracavitary instillation of amphotericin B through an indwelling catheter. *Thorax.* 1993; 48: 928–930.
113. Krakówka M., Traczyk K., Walczak J. et al. Local treatment of aspergilloma of the lung with a paste containing nystatin of amphotericin B. *Tubercle.* 1970; 51: 184–191.
114. Hendee W.R., Edwards F.M. ALARA and an integrated approach to radiation protection. *Semin. Nucl. Med.* 1986; 16: 142–150.
115. Rafferty P., Biggs B.A., Crompton G.K. et al. What happens to patients with pulmonary aspergilloma? Analysis of 23 cases. *Thorax.* 1983; 38: 579–583.
116. Döffinger R., Harris C., Lear S. et al. Impaired Th1 and Th17 immunity in chronic pulmonary aspergillosis. In: NHS England National Commissioning Group Chronic Pulmonary Aspergillosis national service, The National Aspergillosis Centre Annual Report 2013–2014. NHS England, London; 2014. Available from: <http://www.uhsm.nhs.uk/nac/news/Documents/NAC%20annual%20report%202013-4%20web.pdf>
117. Kelleher P., Goodsall A., Mulgirigama A. et al. Interferon- γ therapy in two patients with progressive chronic pulmonary aspergillosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1307–1310.
118. Prutsky G., Domecq J.P., Salazar C.A. et al. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD008711.
119. Moen C.A., Burrell A., Dunning J. Does tranexamic acid stop haemoptysis? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17: 991–994.
120. Jardin M., Remy J. Control of haemoptysis: systemic angiography and anastomoses of the internal mammary artery. *Radiology.* 1988; 168: 377–383.
121. Swanson K.L., Johnson C.M., Prakash U.B.S. et al. Bronchial artery embolization: experience with 54 patients. *Chest.* 2002; 121: 789–795.
122. Corr P. Management of severe haemoptysis from pulmonary aspergilloma using endovascular embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2006; 29: 807–810.
123. Serasli E., Kalpakidis V., Iatrou K. et al. Percutaneous bronchial artery embolization in the management of massive haemoptysis in chronic lung diseases. Immediate and long-term outcomes. *Int. Angiol.* 2008; 27: 319–328.
124. Brik A., Salem A.M., Kamal A.R. et al. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34: 882–885.

125. Farid S., Mohamed S., Devbhandari M. et al. Results of surgery for chronic pulmonary aspergillosis, optimal anti-fungal therapy and proposed high risk factors for recurrence – a National Centre’s experience. *J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 8: 180.
126. Regnard J.F., Icard P., Nicolosi M. et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 898–903.
127. Kim Y.T., Kang M.C., Sung S.W. et al. Good long-term outcomes after surgical treatment of simple and complex pulmonary aspergilloma. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 294–298.
128. Pratap H., Dewan R.K., Singh L. et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: a series of 72 cases. *Indian. J. Chest Dis. Allied. Sci.* 2007; 49: 23–27.
129. Muniappan A., Tapias L.F., Butala P. et al. Surgical therapy of pulmonary aspergillomas: a 30-year North American experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 97: 432–438.
130. Lejay A., Falcoz P.-E., Santelmo N. et al. Surgery for aspergilloma: time trend towards improved results? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 13: 392–395.
131. Chen Q.-K., Jiang G.-N., Ding J.-A. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 35-year experience in the Chinese population. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 15: 77–80.
132. Chen Q.-K., Chen C., Chen X.-F. et al. Video-assisted thoracic surgery for pulmonary aspergilloma: a safe and effective procedure. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 97: 218–223.
133. Igai H., Kamiyoshihara M., Nagashima T. et al. Pulmonary aspergilloma treated by limited thoracoplasty with simultaneous cavernostomy and muscle transposition flap. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 18: 472–474.
134. Grima R., Krassas A., Bagan P. et al. Treatment of complicated pulmonary aspergillomas with cavernostomy and muscle flap: interest of concomitant limited thoracoplasty. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 36: 910–913.
135. Srivastava D.N., Jana M., Bhalla A. et al. Bronchial artery embolization in pulmonary diseases: current scenario. *J. Int. Med. Sci. Acad.* 2013; 26: 69–71.
136. Stather D.R., Tremblay A., MacEachern P. et al. Bronchoscopic removal of a large intracavitary pulmonary aspergilloma. *Chest.* 2013; 143: 238–241.
137. Stather D., Tremblay A., MacEachern P. et al. Intracavitary pulmonary aspergilloma removal using combined virtual, ultrathin, and rigid bronchoscopy – a case series. *Chest.* 2013; 144: 817A.
138. Akbari J.G., Varma P.K., Neema P.K. et al. Clinical profile and surgical outcome for pulmonary aspergilloma: a single center experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 1067–1072.
139. Sagan D., Goździuk K. Surgery for pulmonary aspergilloma in immunocompetent patients: no benefit from adjuvant antifungal pharmacotherapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 1603–1610.
140. Benhamed L., Woelffle D. Adjuvant antifungal therapy after pulmonary surgery for aspergilloma: is it useful? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 18: 835–837.
141. Muldoon E.G., Page I., Bishop P. et al. Aspergillus pulmonary nodules; presentation, radiology, and histology features. In: NHS England National Commissioning Group Chronic Pulmonary Aspergillosis national service, The National Aspergillosis Centre Annual Report 2013–2014. NHS England, London; 2014. Available from: <http://www.uhsm.nhs.uk/nac/news/Documents/NAC%20annual%20report%202013-4%20web.pdf>

Поступила 25.12.16
Received December 25, 2016