

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«Аспергиллез легких: клинические формы»

Выполнила: Ординатор 1 года обучения
специальности «Терапия»

Кацер А.Б

Содержание

1. Введение.....	3
2. Инвазивный аспергиллез.....	4
3. Аллергический бронхолегочный аспергиллез.....	6
4. Хронический аспергиллез.....	8
5. Аспергиллема.....	10
6. Заключение.....	12
7. Список литературы.....	13

Введение

Возбудители микозов легких - микроскопические грибы (микроспорицы) значительно отличаются от возбудителей других инфекций. Микозы разделяют на эндогенные и экзогенные. Эндогенные микозы обусловлены грибами-сапрофитами, в обычных условиях обитающими в полости рта, верхних дыхательных путях, кишечнике и в определенных условиях приобретающими патогенные свойства. Экзогенные (эндемичные) - микозы, вызываемые грибами, проникающими в органы дыхания из внешней среды и распространенные в определенных регионах [1,7].

Некоторые из пневмомикозов (актиномикоз, аспергиллез, кандидамикоз и др.) имеют экзогенное и эндогенное происхождение.

Дифференциальная диагностика грибковых заболеваний легких трудна. Точная диагностика основана на комплексном клиническом, лабораторном, рентгенологическом обследовании.

Выявление ранних признаков микоза легких в курабельной стадии заболевания обычной рентгенографией часто невозможно из-за отсутствия специфичности большинства рентгенологических признаков: усиление и деформация легочного рисунка, пневмонические инфильтраты, очаговые тени, полости, плевриты. Редко выявляют характерные, но не патогномоничные признаки пневмомикоза - симптомы «погремушки», «ореола», «полумесяца» [1,7].

Наиболее точный метод лучевой диагностики микозов легких - КТ. Своевременная КТ у больных с высоким риском инвазивного аспергиллеза достоверно снижает общую и атрибутивную летальность. У пациентов с врожденным или приобретенным иммунодефицитом КТ грудной клетки необходимо выполнить в течение 48 ч.

Показания к КТ для диагностики микозов легких[1]:

- появление клинических признаков пневмонии;
- выявление нового инфильтрата при рентгенографии легких;
- выявление *Aspergillus spp.* или других мицелиальных грибов при посеве или микроскопии любого респираторного биосубстрата: мокроты, отделяемого из носа и пр.;
- температура тела выше 38 °С, сохраняющаяся в течение 7 сут, несмотря на применение антибактериальных или противогрибковых препаратов.

Общие критерии диагностики микозов легких - выявление грибов в биоптатах легких, мокроте или отделяемом из носа в сочетании с характерными изменениями на КТ или рентгенограмме грудной клетки. Выявление возбудителей в гистологических препаратах, полученных из очага поражения, - безусловный признак инвазивного микоза. Однако в клинической практике гистологическое исследование подтверждает диагноз при жизни только у 4-8% больных микозом легких[2].

Грибы р. *Aspergillus* - типично почвенные микроорганизмы, широко распространенные в окружающей среде. При повышенной влажности часто встречаются на стенах различных помещений, в системах вентиляции зданий, органических отбросах, гниющих растениях.

Инфекция бронхо-легочной системы, вызванная аспергиллами, является неотъемлемой частью не только гематологических отделений и онкологического стационара, но и пульмонологических отделений в связи с их «излюбленной локализацией», как по

причине воздушно-капельного пути передачи, так и «фильтрующей функции легких», зачастую определяющих лидирующую клинику [6]

Среди бронхо-легочных форм проявления инфекции, вызванной аспергиллами, наиболее актуальными, а также доступными в способах диагностики можно выделить следующие: аспергиллома легкого, хронический и острый инвазивный (некротизирующий) легочный аспергиллез, аллергический бронхолегочный аспергиллез. И если в первых трех вариантах инфекция проявляется непосредственно в месте инвазии, имеет конкретный морфологический субстрат, то последний принимает различные варианты клинической картины, опосредованной реакциями гиперчувствительности. При этом аллергенами могут быть как сами грибковые тела и их споры, так и продукты их жизнедеятельности [4,7]

В отдельную группу относят микозы, связанные с медицинскими манипуляциями, в частности после длительной искусственной вентиляции легких. Реже инвазия происходит при травматической имплантации возбудителя, в местах инъекций и оперативных вмешательствах. Внутрибольничные вспышки аспергиллеза связаны с проводимыми как внутри помещений, так и рядом с больницами, строительными работами, в связи с наличием большого количества образующейся в воздухе пыли [5]. Данные указывают на то, что контакт с этой группой условно патогенных микроорганизмов имеет широкое распространение в популяции [4]. При этом патологические реакции, возникающие в ответ на инвазию *Aspergillus*, неоднородны и, как полагается, имеют ряд как клинических, так и диагностических особенностей.

Инвазивный аспергиллез

Инвазивный аспергиллез (ИА) является жизнеугрожающим инфекционным осложнением у иммунокомпрометированных больных, преимущественно с онкогематологической патологией и реципиентов трансплантатов органов и тканей. Однако в настоящее время группа риска развития ИА значительно расширилась за счет других категорий пациентов, в том числе страдающих ревматическими заболеваниями (РЗ). В группы риска развития ИА входят пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, требующие терапии системными ГК, с аутоиммунными заболеваниями, солидными опухолями, ВИЧ, а также находящиеся в ОРИТ, в том числе больные тяжелым гриппом и COVID-19. Согласно данным некоторых исследований распространенность ИА в ОРИТ составила 9,4% [3].

Наиболее частыми клиническими признаками ИАЛ являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела выше 38 с длительностью более 4 суток, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка. В 10-35% случаев повышение температуры тела не отмечается. У больных с выраженной иммуносупрессией типичные проявления воспаления могут отсутствовать даже при угрожающей жизни инфекции. Нередко единственными проявлениями заболевания служат изменения при рентгенографии или компьютерной томографии легких [3, 9].

Основной метод выявления очагов поражения – компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), микробиологического подтверждения диагноза – микроскопия и посев респираторных субстратов, серологической диагностики – определение галактоманна в сыворотке крови [6, 9].

КТВР является основным методом диагностики ИАЛ. В отличие от КТ результаты рентгенографии обычно неспецифичны, раннее выявление признаков заболевания с помощью этого метода часто невозможно. Ранними КТ-признаками ИАЛ являются мелкие (<2 см), связанные с сосудами округлые очаги, обычно расположенные субплеврально, изменения по типу «матового стекла», симптом «ореола», а также уплотнения треугольной формы, примыкающие основанием к плевре. По мере прогрессирования заболевания при КТ легких определяют поздние признаки: очаги деструкции, а также полости с содержимым и прослойкой воздуха (симптом «полумесяца» или «погремушки»). Признаки плеврита обычно выявляют редко [1,3].

Характерный признак ИАЛ – выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Однако частота обнаружения *Aspergillus spp.* при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным ИАЛ составляет около 50%, поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия у больного ИАЛ [3].

Важным методом ранней диагностики ИАЛ является определение антигена *Aspergillus* (галактоманна) в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность теста составляют 70-90% [7].

Комплекс лечебных мер включает антифунгальную терапию (АФТ), устранение или уменьшение выраженности факторов риска и хирургическое удаление пораженных тканей. Кроме лечения ИАЛ при установленном диагнозе возможно назначение эмпирической АФТ (в ситуациях, когда имеется высокий риск ИАЛ, есть предполагаемые клинические признаки, но лабораторное подтверждение отсутствует) или превентивной АФТ (когда высок риск ИАЛ, есть предполагаемые лабораторные, но нет клинических признаков) [2, 8].

Возбудители ИАЛ чувствительны к вориконазолу, позаконазолу, итраконазолу, амфотерицину В и каспофунгину, резистентны к флуконазолу и кетоконазолу. Вторичная резистентность развивается редко, описана при длительном применении итраконазола [8]. Препаратом выбора для лечения ИАЛ является вориконазол внутривенно в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч, а после стабилизации состояния больного – внутрь по 200 мг/сут (при массе тела <40 кг) или по 400 мг/сут (при массе тела >40 кг). У детей (2-12 лет): внутривенно – по 7 мг/кг 2 раза в сут; внутрь – по 0,2 г 2 раза в сут.

Альтернативные препараты:

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- позаконазол по 800 мг/сут;
- липидный комплекс амфотерицина В по 3-5 мг/кг в сут;
- комбинированная терапия – каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным амфотерицином В;
- амфотерицин В по 1,0-1,5 мг/кг в сут;
- итраконазол по 600мг/сут – 4 дня, затем по 400мг/сут – у клинически стабильных больных.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также до завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 3 недели, обычно АФТ продолжают не менее 3 мес. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение [7, 9].

Без лечения ИАЛ практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1-4 нед после начала заболевания. При проведении лечения летальность в настоящее время составляет 30-50%. Более 80% связанных с ИАЛ летальных исходов возникают в течение 3 мес после начала заболевания. Прогностически неблагоприятным является применение высоких доз ГКС перед выявлением ИАЛ, а также сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала заболевания [8].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) представляет собой иммуноопосредованное заболевание легких, характеризующееся повторяющимися эпизодами бронхоспазма, рецидивирующими легочными инфильтратами и бронхоэктазией [4]

Аллергический бронхолегочный аспергиллез развивается преимущественно у взрослых больных БА или у детей и взрослых с муковисцидозом при наличии гиперчувствительности к *A. Fumigatus*

Патофизиология. Выделено несколько этапов развития АБЛА. На первом этапе споры грибов (но не мицелии) благодаря своим небольшим размерам попадают в нижние дыхательные пути. На втором этапе споры прорастают и образуют мицелии, которые активируют иммунную систему хозяина. В отличие от грибковых инфекций мицелии не проникают в легочную ткань, а остаются в слизистой оболочке бронхов. Затем в дыхательных путях образуются эозинофильные слизистые пробки, содержащие мицелии грибов, которые играют важную роль в патофизиологии АБЛА [7].

Морфологически АБЛА характеризуется: 1) наличием аллергического (эозинофильного) муцина в бронхах (закупорка слизи бронхов); 2) расширением бронхов слизью (центральные бронхоэктазы); 3) бронхоцентрическим гранулематозом с эозинофилией легочной ткани, эозинофильной пневмонией и организуемой пневмонией в периферических отделах легких

Клиника. Аллергический бронхолегочный аспергиллез в основном развивается у лиц в возрасте 30–40 лет. Основным предрасполагающим к развитию АБЛА состоянием в Европе и США является муковисцидоз, а в странах Азии – БА, которая была включена в основные диагностические критерии АБЛА. Однако сообщалось о случаях АБЛА у пациентов без БА[5].

Пациенты жалуются на кашель с отделением коричневатой мокроты, “слепков” бронхов, приступы удушья, повышение температуры тела, головную боль, боль в грудной клетке, слабость, плохой аппетит. У 50% больных наблюдается кровохарканье. Над легкими часто выслушиваются крепитирующие влажные или сухие свистящие хрипы.

Диагностические критерии, предложенные ISHAM в 2013 г., подчеркивают важность более высоких концентраций IgE (например, 1000 МЕ/мл) при дифференциальной диагностике АБЛА и тяжелой БА с грибковой сенсибилизацией [8]

Заподозрить АБЛА и назначить проведение дополнительных диагностических тестов следует при повышении уровня эозинофилов периферической крови или общего IgE сыворотки у пациентов с БА и сенсибилизацией к грибковым антигенам либо при наличии затемнений легочной ткани, центральных бронхоэктазов или слизистых пробок, сопровождающихся эозинофилией периферической крови, даже в отсутствие БА [10].

В 2013 г. были предложены новые диагностические критерии, которые определяют БА или муковисцидоз как предрасполагающие заболевания и включают два обязательных критерия: кожную гиперчувствительность немедленного типа к антигену *Aspergillus* или повышение уровня IgE к *A. fumigatus* и повышение уровня общего IgE >1000 МЕ/мл [9]. Кроме того, для установления диагноза АБЛА необходимо наличие хотя бы 2 из 3 диагностических критериев: присутствие преципитирующих или IgG-антител к *A. fumigatus* в сыворотке, изменения на рентгенограмме легких, характерные для АБЛА, и содержание эозинофилов более 500 клеток/мкл.

МСКТ особенно полезна при диагностике АБЛА, т. к. центральные БЭ являются классическим проявлением болезни даже при наличии периферических. Наиболее часто поражаются верхние доли, хотя БЭ могут обнаруживаться во всех долях [5]. Дополнительными МСКТ-признаками являются слизистые пробки с появлением «пальца в перчатке», транзиторная консолидация, центрилобулярные узелки, связанные с симптомом «дерево в почках», ателектаз, мозаичная картина из-за «воздушных ловушек» при выдохе и фиброз – при терминальной стадии заболевания [4]. В некоторых случаях АБЛА можно выявить без БЭ. Отличия между АБЛА, диагностированным серологически, и АБЛА с центральной БЭ может иметь прогностическое значение – серологически диагностированный АБЛА относится к доброкачественному фенотипу, хотя большинство экспертов считают его предшественником АБЛА с центральной БЭ

Таким образом, можно выделить следующие клинические состояния, при которых необходимо исключить АБЛА [6]:

- любая БА, резистентная к стандартной терапии;
- инфильтративный процесс в легких, сопровождающийся эозинофилией;
- БА с инфильтратами в легких и / или с бронхоэктазами;
- тяжелая гормонозависимая БА;
- другие легочные процессы с выявлением высокого уровня общего IgE.

Лечение. У пациентов, не получающих лечение, могут возникать кистозные и фиброзные изменения в легких, приводящие к дыхательной недостаточности [9]

Глюкокортикостероиды улучшают клинические симптомы, лабораторные и рентгенологические изменения (высокий уровень IgE в сыворотке и затемнения в легких) в острой фазе АБЛА. Существует два стандартных протокола лечения системными ГКС: 1) введение преднизолона в высокой дозе (0,75 мг/кг/сут) в течение 6 нед, затем в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 6 нед, а затем снижение дозы на 5 мг/нед на протяжении 6–12 мес; 2) преднизолон назначается в умеренной дозе (0,5 мг/кг/сут) в течение 2 нед, после чего та же доза вводится через день в течение 8 нед, а затем снижается на 5–10 мг каждые 2 нед.

Эти два протокола сравнивали в рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 92 пациента с АБЛА, которые ранее не получали терапии [3]. После лечения частота рецидива болезни существенно не различалась, составляя примерно 46% в каждой группе.

Данные последнего систематического обзора по лечению АБЛА противогрибковыми препаратами, включавшего 38 наблюдений и 4 рандомизированных контролируемых исследования, подтверждают, что противогрибковые препараты могут улучшать симптомы, легочную функцию и рентгенологическую картину, а также способствовать снижению частоты обострений и уменьшению дозы ГКС. Однако уровень доказательности низкий вследствие отсутствия контролируемых исследований и неоднородности дизайна исследований. В клинических рекомендациях IDSA (Infectious Diseases Society of America – Американское общество по инфекционным болезням) рекомендуется применять пероральную терапию итраконазолом у пациентов с БА (и бронхоэктазией или слизистыми пробками) и сохраняющимися симптомами, несмотря на лечение системными или ингаляционными ГКС [9]

Хронический аспергиллез

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 – ECMM) и Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society – ERS) разработаны клинические рекомендации по диагностике и ведению ХЛА [2].

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 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 [2]

При диагностике ХЛА требуется сочетание нескольких признаков – стойких изменений на РГ или, что предпочтительнее, на КТ легких, прямых доказательств 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 [5,7].

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 [7]

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 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 [2].

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 паренхиму [7].

В зависимости от географической локализации и анамнеза поездок можно выделить 3 грибковых заболевания со сходными проявлениями на начальных этапах – хронический кавитарный легочный гистоплазмоз, паракокцидиомикоз 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, возникать 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 [7].

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 [2,5]

Основной клинический симптом ХНАЛ — хронический продуктивный кашель, нередко с умеренным или минимальным кровохарканьем. Повышение температуры тела > 38° не характерно, может быть субфебрилитет. Обычно развиваются общая слабость и снижение массы тела. Наиболее часто болезнь протекает хронически с периодическими обострениями и прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания. Осложнениями являются распространение процесса с поражением плевры, ребер,

позвонков и т.д., а также легочное кровотечение, требующее хирургического вмешательства.

При нарастании иммуносупрессии возможно быстрое прогрессирование заболевания с развитием типичного ИАЛ, гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов [5].

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. Пероральная терапия итраконазолом эффективна при предотвращении или лечении жизнеугрожающих ЛК, а также для стабилизации клинических и рентгенологических проявлений у больных ХКЛА при сравнительно небольшом риске с точки зрения переносимости [3]. 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 или после лечения итраконазолом (при неэффективности или непереносимости последнего)[9]. В ретроспективном когортном исследовании подтверждены доказательства того, что пероральный позаконазол можно рассматривать как альтернативное лечение [5]. 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 [3,4]. 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 [5]. 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 6му месяцу [5,9]. Таким образом, первоначальная терапия пероральными триазолами должна продолжаться $\geq 4-6$ мес.

Аспергиллема

Аспергиллома, или «грибной шар», представляет собой массу мицелия *Aspergillus spp.*, разрастающегося в ранее возникших полостях легких (например, вследствие туберкулеза и др.).

Возбудитель - *Aspergillus fumigatus*, реже *A. flavus*. Туберкулез является причиной образования полости при аспергилломе в 40-70% случаев; деструктивная пневмония - 10-20%; буллезная эмфизема - 10-20%; бронхоэктазы - 5-10%; опухоли - 3-7%. Вероятность развития аспергилломы в каверне размером >2 см составляет 15-20%. Аспергиллома чаще возникает в возрасте от 40 до 70 лет, у мужчин чаще, чем у женщин [2].

Вначале аспергиллома обычно протекает бессимптомно, но по мере прогрессирования пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет. При вторичном бактериальном инфицировании пораженной грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. В большинстве случаев аспергиллома возникает в верхней доле правого легкого (50-75%), реже - в верхней доле левого легкого (20-30%). Приблизительно у 10% больных признаки аспергилломы проходят спонтанно, без лечения. У большинства больных по крайней мере 1 раз в течение заболевания возникает эпизод кровохарканья, у 20% - легочное кровотечение. Осложнениями аспергилломы являются легочное кровотечение и инвазивный рост *Aspergillus spp.* с развитием ХНАЛ или специфического плеврита. Риск развития ХНАЛ повышен при иммуносупрессии (СПИД, длительное применение системных ГКС и др.), выраженной патологии легких [7].

Методы диагностики:

- КТ легких;
- микроскопия с применением калькофлюора белого и посев мокроты, БАЛ;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

Критерии диагностики: КТ-признаки аспергилломы в сочетании с выявлением специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови [5,7].

При рентгенографии или КТ легких выявляют полость, заполненную содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа»). В ходе обследования необходимо исключить наличие признаков инвазивного поражения легких. Выявление специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови (у 90% больных) и *Aspergillus spp.* при микроскопии и посевах мокроты и БАЛ (у 50%) помогают провести дифференциальную диагностику с новообразованием, туберкулезом, гематомой и бактериальным абсцессом.

Лечение проводят при развитии или высоком риске осложнений (повторное кровохарканье, легочное кровотечение, иммуносупрессия и др.), при бессимптомной аспергилломе показано наблюдение[2].

Основным методом лечения является хирургическое удаление пораженного участка легкого. Чтобы уменьшить вероятность инфицирования тканей, в течение 7-14 сут до и после оперативного лечения проводят АФТ итраконазолом или вориконазолом. Хирургическому лечению могут препятствовать тяжесть состояния больного, выраженная дыхательная недостаточность, а также множественные аспергилломы. Частота осложнений (кровотечение и др.) при оперативном лечении может достигать 5-20%. Альтернативными методами лечения являются применение во-риконазола или итраконазола в течение 3-6 мес, а также внутрисполостное введение амфотерицина В (10-20 мг в 10-20 мл дистиллированной воды, 10-15 процедур)[2,5].

Заключение

Представленные выше данные демонстрируют неоднородность клинических проявлений аспергиллеза легких, сложность его диагностики, что также находит отражение в многочисленных публикациях по данной проблеме.

Врачам как узкого, так и широкого профиля следует помнить о том, что выявленная диссеминация и множественная инфильтрация в легочной ткани у больных групп риска, наряду с рутинным диагностическим поиском онкопатологии, туберкулезного процесса, требует также исключения или подтверждения грибковой инвазии. Наличие клиники бронхиальной астмы у больных с бронхоэктазами, эозинофилией должно служить поводом для проведения более глубокого аллергологического обследования, возможного пересмотра первоначального диагноза

Список литературы

1. Троян, В. Н. Лучевая диагностика органов грудной клетки / гл. ред. тома В. Н. Троян, А. И. Шехтер - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 584 с. (серия "Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии") - ISBN 978-5-9704-2870-2. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428>
2. 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: 10.18093/086901892016266657679
3. Мазуров ВИ, Лила АМ, Шадривова ОВ и др. Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2020;14(4):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-16-22
4. Кулешов А.В. и др. Аллергический бронхолегочный аспергиллез: проблемы диагностики и терапии Пульмонология 6'2009
5. Морозова Л.В., Ермилов О.В., Овсянникова М.Н., Поздняков С.В., Бочарова М.А., Хабибулин Р.Р. Аспергиллез легких: две формы - два клинических случая // Актуальные проблемы медицины. 2017. №12 (261). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aspergillez-legkih-dve-formy-dva-klinicheskikh-sluchaya>
6. Chetty A. Pathology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Frontiers in Bioscience 2003 Jan;8:e110-4
7. Чучалин, А. Г. Пульмонология / под ред. Чучалина А. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 768 с. - ISBN 978-5-9704-5323-0. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453230.html>
8. De Pauw B. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (FORTC/MSG) Consensus Group / B. De Pauw, T.J. Walsh, J.P. Donnelly et al. // Clin. Infect. Dis.– 2008.– Vol. 46.– P. 1813-1821.
9. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, Moss R, Denning DW; ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clinical & Experimental Allergy 2013 Aug;43(8):850-73
10. Анаев Э.Х. Аллергический бронхолегочный аспергиллез: гистопатология, диагностика и лечение // Практическая пульмонология. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/allergicheskiy-bronholegochnyy-aspergillez-gistopatologiya-diagnostika-i-lechenie>