

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ИНВАЗИВНОМ БРОНХОЛЕГОЧНОМ АСПЕРГИЛЛЕЗЕ

М.Д. Тер-Ованесов, О.Д. Захаров, Б.Е. Полоцкий, М.А. Волкова, И.Е. Тюрин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

MODERN SURGICAL STRATEGY IN THE TREATMENT OF INVASIVE BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS

M.D. Ter-Ovanesov, O.D. Zakharov, B.Ye. Polotsky, M.A. Volkova, I.Ye. Tyurin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Invasive aspergillosis is one of the most life-threatening complications of treatment of oncohematological diseases. In the literature there is no consensus of treatment options and indications for surgical treatment. The authors have observed 2 cases of invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia. Both patients needed pneumonectomy but the first of them received only conservative therapy because of bad general condition and died of pulmonary hemorrhage. In the second case primary lobectomy and postoperative treatment with caspofungin led to recovery and permitted to continue chemotherapy. Now this patient is in complete remission of acute myeloid leukemia.

Key words: acute myeloid leukemia, aspergillosis, surgical treatment.

A*sp*er*g*ill*u*s spp. — это широко распространенный, практически вездесущий гриб, впервые описанный итальянским ботаником Michelli в 1729 г. На сегодняшний день выделено уже более 200 его подвидов.

Aspergillus обитает во всех уголках мира, однако наиболее широко распространен в местах с высокими среднегодовыми температурами в зонах, где почвы содержат перегной и вегетирующие микроорганизмы.

Впервые бронхолегочный аспергиллез (БЛА) у человека был описан в 1842 г. английским патологом J.H. Bennett [1]. Патофизиологические аспекты данной проблемы были представлены лишь десятилетие спустя великим немецким исследователем Р. Вирховом [2]. Однако от момента первых исследований до случая хирургического излечения, когда В. Gerstl и соавт. [3] впервые выполнили успешную резекцию очага инвазивного аспергиллеза, прошло около 100 лет. С тех пор проблема хирургического лечения легочного аспергиллеза остается малоизученной, а тактика — неопределенной, что, с одной стороны, обусловлено появлением новых противогрибковых препаратов, а с другой — отсутствием четких общепринятых показаний к хирургическому лечению. Достаточно неопределенным остается и оптимальный объем хирургического вмешательства, а также его этапность в случаях двустороннего поражения.

Клиническое течение

В норме у здоровых индивидуумов грибковая инвазия не сопровождается клиническими проявлениями, а штаммы *Aspergillus spp.*, как правило, непатогенны и являются сапрофитами. Однако у иммунокомпрометированных пациентов при наличии хронических заболеваний, после проведения курсов химиотерапии, трансплантации органов и стволовых кроветворных клеток, а также на фоне длительного приема глюкокортикоидов может развиваться клиническая картина грибковой инвазии. В этих случаях наиболее часто выделяемым возбудителем является *A. fumigatus*, вторым по частоте — *A. flavus*. Заболевание характеризуется крайне тяжелым течением и высокими показателями летальности. Так, по данным D.W. Denning [4], на 1223 случая БЛА летальность составила 86%, что определяется сочетанием неблагоприятных факторов, и в первую очередь — характером основного заболевания в сочетании с особенностями проводимой терапии.

Аспергиллез может протекать в различных клинических формах, что определяется как вирулентными свойствами самого возбудителя, так и реактивностью организма хозяина. Наиболее характерными формами течения заболевания могут быть следующие, выделенные еще в 1970 г. J.R. Belcher и N.S. Plummer [5]:

- аллергическая форма с развитием мигрирующих инфильтратов и бронхообструктивного синдрома;
- неосложненный периферический аспергиллез;
- инвазивный (деструктивный) БЛА.

Критерием морфологической диагностики является выделение колониеобразующих структур гриба с наличием спор, формирующих разветвленную структуру (гифы).

В клинических условиях основным путем распространения спор возбудителя являются вентиляционные системы внутри помещений. Споры могут быть обнаружены в зонах с наибольшей опасностью заражения ослабленных пациентов, получающих высокодозную химиотерапию или находящихся в отделениях трансплантации. Споры аспергиллы имеют размер от 2,5 до 3 мкм, что позволяет им распространяться через систему вентиляционных фильтров и достигать мельчайших альвеол, где и происходит развитие очагов оппортунистической инфекции. Помимо легких очаги аспергиллеза могут поражать головной мозг, мягкие ткани и кожу, сердце, почки, печень и другие паренхиматозные органы.

Основным фактором риска развития аспергиллезной инфекции является пролонгированный период нейтропении, чаще всего сопровождающий проведение трансплантации костного мозга, повторные курсы химиотерапии. По данным S.I. Gerson и соавт. [6], при периоде нейтропении более 34 дней частота развития аспергиллеза превышает 86%. Кроме того, наиболее часто аспергиллез может развиваться в очагах хронического воспаления (при хронических неспецифических заболеваниях легких с развитием бронхоэктазов), очагах туберкулеза, инфильтративного саркоидоза легких, а также в очагах гранулематозного воспаления.

Классификация

На сегодняшний день с учетом предложенной в 1952 г. классификации K.F.W. Hinson [7] выделяют 3 различных типа БЛА.

- Аллергическая форма развивается у пациентов с предрасполагающей бронхиальной астмой, сопровождается

эозинофилией, интермиттирующими легочными инфильтратами, немедленным вариантом гиперчувствительности к аспергиллезным антигенам. Этот вариант редко является показанием к проведению хирургического лечения.

- Второй тип аспергиллеза характеризуется развитием вторичных изменений в легких. С учетом предложений J.R. Belcher и N.S. Plummer он разделяется на обычный и осложненный. К обычному варианту относятся изолированные аспергилломы, возникающие в неизменной легочной ткани. Они характеризуются развитием тонкостенных кист и не сопровождаются образованием инфильтратов в окружающем легочном поле. Осложненный вариант — возникновение аспергилломы в предсуществующих полостях с наличием перифокального воспаления в легочной ткани. При этом развитие перифокального фиброза с утолщением плевры и формированием спаечного процесса может быть достаточно выраженным, что усложняет хирургическое лечение.

- Инвазивный легочный аспергиллез — наиболее часто встречающийся в группах иммунокомпрометированных пациентов. Именно эти пациенты являются наиболее сложной группой; тактика их лечения до настоящего времени является дилеммой, что определяется характером первичного заболевания, особенностями и течением проводимого лечения, функциональным статусом. Эта подгруппа и является основным предметом обсуждения в настоящей публикации.

Диагностика

Наиболее значимый метод диагностики — выделение типичной культуры *Aspergillus spp.* для цитологического исследования. Одним из стандартных методов получения материала для цитологического исследования является выполнение бронхиолоальвеолярного лаважа (БАЛ), позволяющего получить смывы из бронхиального дерева. Однако частота получения материала недостаточно высока — от 22 до 50% [8, 9]. Следует подчеркнуть, что автономное выделение культуры гриба при выполнении БАЛ либо браш-биопсии из бронхиального дерева не может являться достоверным критерием диагностики, поскольку аспергиллы часто обнаруживаются на неизменной слизистой бронхиального дерева у здоровых людей. Как правило, у пациентов отмечается характерная рентгенологическая картина, заключающаяся в наличии фокусов затемнения в легочной ткани с полостями распада, кистами, содержащими жидкость. Зачастую при выполнении КТ-исследования отмечается появление классических «грибковых полостей или шариков», характеризующихся развитием распада легочной ткани [10, 11].

Таким образом, наличие у пациента характерной клинической триады в виде нейтропении, типичных изменений в легочной ткани при рентгенологическом исследовании (рентгеновская томография, КТ и МРТ), а также наличие цитологически подтвержденного мицелия гриба и разветвленной структуры гифы является достаточным для постановки диагноза инвазивного аспергиллеза.

Положительные данные серологического исследования, выявляющие антигены аспергиллы, также являются достаточно важным фактором в постановке диагноза, но, однако, не имеют самостоятельного значения без соответствующей клинко-рентгенологической картины.

На сегодняшний день также отработаны критерии постановки диагноза на основании КТ-исследования [12–14]. К ним относится наличие «ореола», окружаю-

щего зоны инфильтрации легочной ткани. Патофизиологически наличие «ореола» свидетельствует об инфильтративном характере роста гриба в окружающую легочную ткань с развитием кровоизлияний. Это является отражением локально деструктивного характера роста с поражением сосудов легких и развитием аррозивных кровоизлияний в паренхиме.

Помимо исследования материала БАЛ цитологическое подтверждение может быть получено двумя другими путями. Возможно выполнение цитологического исследования мокроты (при ее наличии), что наиболее часто позволяет выявить возбудитель в случаях осложненного течения при исходном воспалении в бронхиальном дереве. В случаях расположения аспергиллом в периферических отделах паренхимы при условии предлежания к грудной стенке показана трансторакальная тонкоигльная аспирационная биопсия.

Тактика и возможности хирургического лечения

Наиболее частыми клиническими симптомами БАЛ, по данным I. Pidhorecky [15], являются кашель (54%), лихорадка с подъемами температуры выше 39°C (54%), кровохарканье (30%), одышка (8%). Бессимптомно протекает лишь около 23% случаев.

Как уже отмечалось, поражение легких характеризуется деструктирующим ростом с развитием аррозии легочных сосудов [16]. Кровохарканье является поэтому наиболее грозным симптомом, определяющим необходимость активной хирургической тактики. И если в начале 1980-х годов J. Jewkes и соавт. [17] не рекомендовали хирургическое лечение у пациентов с отдельными небольшими эпизодами кровохарканья, то к концу 1990-х кровохарканье, особенно в случаях рецидива либо при тотально окрашенной мокроте, стало рассматриваться как показание для выполнения хирургического лечения в экстренном порядке. По данным литературы, частота кровохарканья как прямого показания к выполнению хирургического лечения составляет 70–80% [18–21].

До проведения хирургического лечения пациент должен находиться на полном постельном режиме, получать противокашлевые препараты и ингаляции увлажненного кислорода.

Другим показанием к выполнению хирургического лечения является низкая эффективность интенсивной противогрибковой терапии (амфотерицин В 1 мг/кг/сут внутривенно либо итраконазол, вориконазол или каспофунгин в адекватных дозах) в течение 14 дней при обнаружении остаточных инфильтратов в легких [22]. При проведении терапии до 13 дней без хирургического лечения последующая летальность на фоне рецидивирующего легочного кровотечения составляет более 96% (выжил лишь 1 пациент из 84), тогда как при проведении терапии более 14 дней частота объективного ответа превышала 75% [22]. Однако в целом консервативная терапия, даже проводимая современными препаратами, характеризуется достаточно низкой эффективностью, не превышающей 50%.

Еще одним показанием к проведению хирургического лечения является наличие инфицированной мокроты при динамическом цитологическом мониторинге на фоне проводимой интенсивной противогрибковой терапии. Это определяется высоким риском контаминации здоровой легочной паренхимы, особенно у пациентов с необходимостью продолжения дальнейшей противоопухолевой терапии.

К другим показаниям относятся наличие бронхоэкстазов, инфицированных аспергиллой, грибковая эмпиема плевры, бронхоплевральная фистула, рецидивирующий пневмоторакс либо внутрилегочный абсцесс с эпизодами кровохарканья.

При наличии массивного жизнеугрожающего кровохарканья показано экстренное выполнение ригидной бронхоскопии с целью обтурации бронха в зоне кровотечения для локализации источника кровотечения и профилактики аспирации в непораженные отделы легких. Также возможно выполнение ангиографической эмболизации соответствующей бронхиальной артерии [23] у пациентов с противопоказанием к радикальному хирургическому лечению.

С течением времени происходила эволюция стандартов хирургического лечения БЛА. Однако остается довольно много противоречий по поводу показаний для выполнения хирургического лечения, а также времени его выполнения, особенно при проведении консервативной противогрибковой терапии современными препаратами. Во многом это определяется крайне высоким уровнем послеоперационных осложнений, встречающихся после хирургического лечения по поводу БЛА, частота которых колеблется от 33 до 78% и определяется совокупностью предоперационных факторов риска в сочетании с особенностями проводимого лечения. По данным [24], значимыми факторами риска являются наличие предоперационной иммуносупрессии, особенно в сочетании со снижением массы тела более чем на 10% за короткий период.

По частоте развития послеоперационных осложнений все вмешательства разделяются на операции с низким и высоким риском послеоперационной летальности [25]. Характер риска во многом определяется объемом и травматичностью вмешательства на легком.

К группе операций с низким риском относятся резекции легкого в пределах одной доли:

- краевая или клиновидная резекция;
- сегментэктомия;
- лобэктомия.

К операциям с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности относятся вмешательства с необходимостью выполнения пневмонэктомии или плевропневмонэктомии.

Достаточно иллюстративными являются два наблюдения пациентов с острым лейкозом, осложнившимся развитием деструктивного БЛА. В обоих случаях БЛА характеризовался кровохарканьем, однако сочетание факторов риска, распространенность поражения легочной ткани, а главное, тактика лечения определили разный исход заболевания.

Больная З., 51 года, наблюдалась в отделении гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по поводу острого миеломонобластного лейкоза (М4-вариант по ФАБ-классификации). В клинике проведен индукционный курс полихимиотерапии по стандартной программе 3+7+7 с включением идарубицина, этопозиды и цитарабина, достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. На 15-е сутки перерыва после проведенного лечения отмечено повышение температуры тела до 38,5°C, появление кашля с обильной гнойной мокротой. Несмотря на проводимую интенсивную антибактериальную терапию с использованием карбопене-мов, ванкомицина с антифунгальной терапией амфотерицином В в дозе 0,8 мг/кг ежедневно, лихорадка и кашель сохранялись.

По данным КТ грудной клетки, в средней доле правого легкого выявлено массивное инфильтративное уплотнение с обширной полостью распада с неровными, бугристыми внутренними контурами, содержащей незначительное количество жидкости и сообщающейся с просветами сегментарных и субсегментарных бронхов. Кроме того, определялись множественные более мелкие очаги поражения ткани обоих легких. Рентгенологическая картина более всего соответствовала грибковому поражению (аспергиллез).

Попытки верифицировать диагноз оказались безуспешными. При микробиологическом исследовании мокроты получен рост стафилококка и грибов рода *Candida*. Трехкратное исследование крови на галактотрипсин дало отрицательный результат (индекс < 0,5), что можно объяснить непрерывной противогрибковой терапией.

В связи с неэффективностью лечения больной начата терапия каспофунгином (Кансидас®) по 50 мг/сут с нагрузочной дозой 70 мг в 1-й день лечения. Отмечены улучшение состояния, нормализация температуры тела, уменьшение количества мокроты. Однако через 9 сут после назначения препарата у больной отмечено кровохарканье, купировавшееся на фоне проведения гемостатической и противокашлевой терапии. Через сутки — рецидив кровохарканья в виде тотально окрашенного плевка (гемоптоз) с одномоментным выделением около 100 мл алой крови. Продолжена интенсивная гемостатическая терапия с временным эффектом. В связи с тяжелым функциональным состоянием, выраженной дыхательной недостаточностью смешанного генеза, крайне высоким риском вмешательства (с учетом необходимости выполнения пневмонэктомии) консилиум с участием торакальных хирургов, гематологов, реаниматологов от хирургического лечения рекомендовал воздержаться и продолжить консервативную терапию, динамическое наблюдение. Через сутки, несмотря на полный постельный режим, проведение противокашлевой и гемостатической терапии, на фоне интенсивной антибиотико- и противогрибковой терапии у больной произошло профузное легочное кровотечение с мгновенным фатальным исходом. При микробиологическом исследовании аутопсийного материала (узелок распада в правом легком) получен рост *Aspergillus spp.*

Другие результаты были получены при выполнении экстренного хирургического вмешательства у пациента с высоким риском рецидива легочного кровотечения даже при отсутствии микробиологического подтверждения диагноза. В этом случае тактика лечения в большей степени определяется клинической картиной этого грозного осложнения в сочетании с риском рецидива кровохарканья и профузного легочного кровотечения при наличии данных КТ о развитии БЛА.

Больной К., 31 года, наблюдается в клинике с февраля 2005 г. с диагнозом: острый миеломонобластный лейкоз (М4-вариант по ФАБ-классификации). В период с февраля по сентябрь больному проведено 5 курсов полихимиотерапии с включением цитарабина в стандартных и высоких дозах, идарубицина и этопозиды, причем последний курс лечения завершен в августе. Достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия.

На 24-е сутки перерыва на фоне полностью восстановившихся показателей крови больной отметил резкое ухудшение состояния, появление лихорадки до 38,5°C, боли в правой половине грудной клетки при вдохе, сухого кашля. По рентгенологическим данным выявлена правосторонняя верхнедолевая пневмония. Начата массивная антибактериаль-

ная терапия: тиенам по 2 г/сут и флуконазол, на фоне которой наблюдались некоторое улучшение состояния, снижение температуры тела до субфебрильных значений. Однако через некоторое время вновь отмечены лихорадка и усиление кашля, в связи с чем на 8-е сутки флуконазол заменен на амфотерицин В в дозе 0,8 мг/кг. При контрольной рентгенографии грудной клетки, произведенной на 9-е сутки терапии, выявлена отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого и появления распада в центре инфильтрата. Произведена КТ грудной клетки, в верхней доле правого легкого выявлен округлой формы фокус инфильтративного уплотнения 5,0 × 4,4 × 6,0 см с полостью деструкции до 3 см и окружающим его участком инфильтрации до 8,0 × 6,0 см. Кроме того, во всех отделах обоих легких описывались множественные мелкие очаги поражения до 1,0 см в диаметре. Рентгенологическая картина соответствовала грибковому поражению легких. Снимки консультированы фтизиатром, туберкулезный характер поражения легочной ткани исключен.

Больному продолжили лечение амфотерицином В в дозе 0,8 мг/кг через день, что сопровождалось повышением уровня креатинина до 160 мкмоль/л. На фоне проводимого лечения отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения болей в грудной клетке, снижения температуры до субфебрильных значений. Производился дальнейший диагностический поиск. При исследовании материала БАЛ патологические микроорганизмы не обнаружены. Исследование крови на галактоманнан отрицательное (0,26).

При контрольной КТ грудной клетки выявлена незначительная положительная динамика в виде некоторого уменьшения инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого. Рентгенологически установлен диагноз аспергиллеза легкого.

В связи с недостаточным терапевтическим эффектом, а также нарастанием явлений почечной недостаточности на 40-е сутки лечения начата терапия каспифунгином по 50 мг/сут с нагрузочной дозой в 1-й день 70 мг. Через 7 дней после начала терапии отмечены нормализация температуры тела, исчезновение болей в груди, однако на 10-е сутки у больного отмечено появление кровохарканья. Проведен консилиум с участием торакальных хирургов. Учитывая появление крово-

харканья, наличие полости деструкции в ткани легкого и высокий риск развития профузного кровотечения, пациенту показано выполнение экстренного хирургического вмешательства по витальным показаниям.

31.10.05 произведена верхняя лобэктомия справа. На операции при ревизии задний сегмент верхней доли интимино спаян с грудной стенкой по ходу межреберья с утолщением париетальной плевры — зона спаяния выделена экстраплеврально с резекцией мягких тканей грудной стенки. В остальных отделах плевральной полости спаечного процесса, очагов аспергиллеза, плеврита не выявлено. В заднем сегменте верхней доли правого легкого обнаружен плотный, бугристый узел 6,0 × 5,0 см (аспергиллома; см. рисунок), распространяющийся по ходу междолевой борозды в сторону верхнедолевого бронха. Плевра над узлом инфильтративно изменена, тусклая, с наложениями фибрина. Учитывая распространенность процесса, вовлечение субсегментарных бронхов, решено выполнить верхнюю лобэктомию.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Продолжалась противогрибковая терапия каспифунгином (суммарная длительность 21 день). При гистологическом исследовании операционного материала в ткани легкого выявлено разрастание мицелия гриба. При контрольном обследовании через 1 мес после окончания противогрибковой терапии воспалительных изменений в легких нет.

В связи с рецидивом острого лейкоза пациенту через 2 мес после окончания противогрибкового лечения возобновлена химиотерапия и во второй полной ремиссии проведена аллогенная трансплантация костного мозга от полностью совместимого донора — сиблинга. Рецидива аспергиллеза не было.

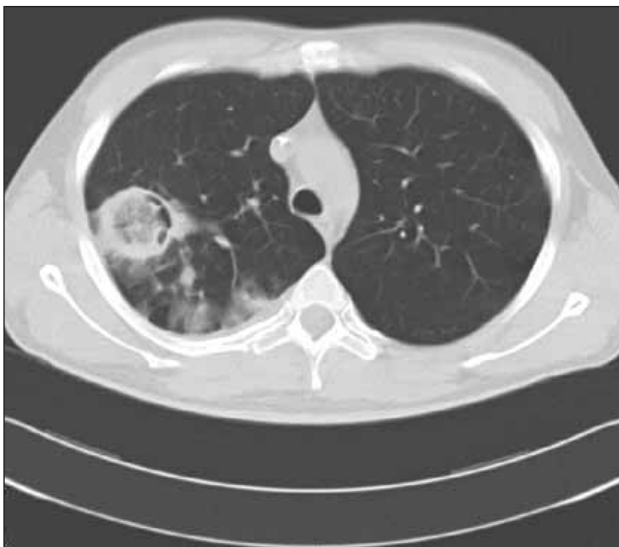
Таким образом, успешное комбинированное лечение легочного аспергиллеза с применением лекарственного и хирургического методов позволило излечить пациента от инфильтративного аспергиллеза легких и продолжить проведение специфической противоопухолевой терапии.

В целом эти два наблюдения позволяют отметить, что даже при проведении интенсивной противогрибковой терапии современными препаратами фактор своевременного выполнения хирургического вмешательства сложно переоценить. Наличие у пациента клинικο-рентгенологического диагноза инвазивного БЛА в сочетании с развитием кровохарканья, особенно рецидивирующего, является показанием к экстренному вмешательству. Попытки продолжения консервативной терапии чреваты развитием профузного легочного кровотечения с мгновенным фатальным исходом, что необходимо помнить при определении тактики лечения.

Заключение

БЛА является крайне сложной с тактической точки зрения нозологией, что во многом определяется контингентом больных и характером ранее проводимого лечения. Комплекс этих проблем усложняет процедуру принятия решения о возможности хирургического лечения, а также тактику периоперационной сопроводительной терапии. Несмотря на появление новых противогрибковых препаратов, консервативная терапия все еще остается малоэффективной, что определяет высокую частоту рецидивов заболевания, высокую вероятность осложненного течения и соответственно крайне высокую летальность.

За последние 20 лет хирургическая тактика изменилась в сторону увеличения степени агрессивности с расширением показаний к выполнению хирургического лечения. На сегодняшний день наличие у пациента диагно-



Типичная КТ-картина аспергилломы с внутриполостным образованием и полоской газа («нимб») над ним в S2 правого легкого

за инвазивного БЛА в сочетании с кровохарканием, особенно рецидивирующим, является показанием к хирургическому лечению. Частота послеоперационных осложнений и летальность все еще остаются высокими, особенно в группах с рецидивирующим и осложненным те-

чением болезни. Однако стремление к выполнению возможных органосохраняющих вмешательств с последующим проведением противогрибковой терапии позволяет достичь неплохих отдаленных результатов с возможностью проведения дальнейшего специфического лечения.

Л и т е р а т у р а

1. Bennett J.H. On the parasitic vegetable structures found growing in living animals. *Trans R Soc Edinburg* 1842; 15: 277—86.
2. Virchow R. Beitrage zur Lehre von de beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. *Virchow Arch (B)* 1856; 9: 557—64.
3. Gerstl B., Weidman W.H., Newmann A.V. Pulmonary aspergillosis: a report of 2 cases. *Ann Intern Med* 1948; 28: 662—71.
4. Denning D.W. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 608—15.
5. Belcher J.R., Plummer N.S. Surgery in broncho-pulmonary aspergillosis. *Br J Diss Chest* 1970; 54: 335—41.
6. Gerson S.I., Talbot G.H., Hurwitz S. et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100:345—51.
7. Hinson K.F.W., Moon A.J., Plummer N.S. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7: 317—30.
8. Kahn F.W., Jones J.M., Enland D.M. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 1986;86:518—23.
9. von Eiff M., Roos N., Schulten R. et al. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995;62:341—7.
10. Caillot D., Casasnovas O., Bernard A. et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139—47.
11. Caillot D., Mannone L., Cuisenier B., Couaillier J.F. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (Suppl 2):54—61.
12. Hruban R.H., Meziane M.A., Zerhouni E.A. et al. Radiologic-pathologic correlation of the CT halosign in invasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:534—6.
13. Kuhlman J.E., Fishman E.K., Burch P.A. et al. CT of invasive pulmonary aspergillosis. *AJR* 1988;150:1015—20.
14. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. С.-Пб., 2003. с. 228—30.
15. Pidhorecky I., Urschel J., Anderson T. Resection of invasive Pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7(4):312—7.
16. Pagano L., Ricci P., Nosari A. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukaemia in hematological complete remission: a retrospective study and review of literature. *Br J Haematol* 1995;89: 500—5.
17. Jewkes J., Kay P.H., Paneth M., Citron K.M. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to hemoptysis and survey of treatment. *Thorax* 1983;38:572—8.
18. Massard G. Role of surgery in the treatment of pulmonary aspergillosis. *Rev Mal Respir* 2005;22(3):466—72.
19. Schulte T., Welcker K., Schatz J., Branscheid D. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. *Mycoses* 2005;48 (Suppl 1):46—50.
20. Yamamoto H., Hayashi K., Tomoyasu H. Surgical treatment for pulmonary mycosis. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2004;105(12):737—41.
21. Chen F., Aoyama A., Itoi S. et al. Surgical treatment of pulmonary aspergillosis. *Kyobu Geka* 2003;56(7):519—24.
22. Denning D.W. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 608—15.
23. Hugh C.F., Waugh R., Lindsay D. Surgery for pulmonary aspergilloma: pre-operative embolization of the bronchial circulation. *Thorax* 1986;41:324—7.
24. Daly R.C., Piechler J.M., Payne W.S. Pulmonary aspergilloma. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1986; 92: 981—8.
25. Schulte T., Welcker K., Schatz J., Branscheid D. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. *Mycoses* 2005;48 (Suppl 1):46—50.