

ХРОНИЧЕСКИЙ ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ В САНКТ- ПЕТЕРБУРГЕ

¹Борзова Ю.В. (аспирант)*, ¹Десятник Е.А. (аспирант), ¹Хостелиди С.Н. (аспирант), ²Попова М.О., ¹Чернопятова Р.М. (зав.отд.), ¹Богомолова Т.С. (зав.лаб.), ¹Игнатъева С.М. (зав.лаб.), ¹Шурпицкая О.А. (зав.лаб.), ³Колбин А.С. (нач.лаб.), ⁴Зюзгин И.С. (зав.отд.), ²Зубаровская Н.И. (зав.отд.), ⁵Климович А.В. (зав.отд.), ¹Васильева Н.В. (директор), ¹Климко Н.Н. (зав.каф.)

¹НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина и кафедра клинической микологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ДПО СПб МАПО; ²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова — институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Россия ³Детская городская больница №1; ⁴Ленинградская областная клиническая больница; ⁵Городская больница №31, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2009

*Хронический инвазивный аспергиллез легких (ХИАЛ) – малоизученная проблема. Мы представили данные о 62 больных ХИАЛ, полученные из регистра инвазивного аспергиллеза (ИА) в Санкт-Петербурге. Контрольную группу составили 151 больной острым инвазивным аспергиллезом легких (ОИАЛ). В Санкт-Петербурге ХИАЛ составил 29% от общего количества инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ). Установлено, что ХИАЛ чаще болеют взрослые – 91%, медиана возраста – 40,5. Соотношение мужчин и женщин составило 1,5:1. Показано, что ХИАЛ достоверно чаще развивается на фоне хронических заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, бронхиальная астма. Кроме того, фактором риска развития ХИАЛ является лимфоцитопения. Основные возбудители ХИАЛ – *Aspergillus fumigatus* (51%), *A. niger* (30%), *A. flavus* (9%). В клинической картине ХИАЛ достоверно чаще выявляют кровохарканье и бронхообструктивный синдром. По данным компьютерной томографии (КТ), при ХИАЛ были достоверно чаще зарегистрированы двусторонние, диффузные поражения и симптом «полумесяца». Больные ХИАЛ чаще получали 2 и более антифунгальных препарата. ХИАЛ протекает более благоприятно, чем ОИАЛ. Выживаемость в течение 12 недель составила 96%, в течение 12 месяцев – 43%.*

Ключевые слова: *Aspergillus*, острый инвазивный аспергиллез легких хронический инвазивный аспергиллез легких

CHRONIC INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS AT PATIENTS IN SAINT PETERSBURG

¹Borzova Y.V. (postgraduate student), ¹Desyatnik E.A. (postgraduate student), ¹Khostelidi S.N. (postgraduate student), ²Popova M.O., ¹Chernopyatova R.M. (head of the department), ¹Bogomolova T.S. (head of the laboratory), ¹Ignatyeva S.M. (head of the laboratory), ¹Shchurpitskaya O.A. (head of the laboratory), ³Kolbin A.S. (head of the laboratory), ⁴Zyuzgin I.S. (head of the department), ²Zubarovskaya N.I. (head of the department), ⁵Klimovich A.V. (head of the department), ¹Vasilyeva N.V. (director), ¹Klimko N.N. (head of the chair)

¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Chair of Clinical Mycology, Immunology and Allergology, of SEI APE SPb MAPE; ²Saint Petersburg State Medical University named I.P. Pavlov — Institute of Children's hematology and transplantology named R.M. Gorbachova, Saint Petersburg, Russia. ³Children's hospital №1; ⁴Leningrad Regional Clinical Hospital; ⁵City Hospital, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2009

*The chronic invasive pulmonary aspergillosis (CIPA) is a little studied problem. We have presented data about 62 patients with CIPA received from the Register of invasive aspergillosis (IA) in Saint Petersburg. Control group consisted of 151 patients with acute invasive pulmonary aspergillosis (AIPA). CIPA in Saint Petersburg composed 29% from common quantity of invasive pulmonary aspergillosis (IPA). It was established CIPA there is at adults – 91%, a median of age – 40,5. Correlation of men and women composed 1,5:1. It was shown that CIPA development reliably more often in a background of chronic pulmonary diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, bronchial asthma. Besides, lymphocytopenia is a risk factor of CIPA development. Main pathogens of CIPA are *Aspergillus fumigatus* (51%), *A. niger* (30%), *A. flavus* (9%). In the clinical picture of CIPA reliably more often there are haemoptysis and bronchoobstructive syndrome. Bilateralis diffused defeats and "air crescent sing" reliably more often registered in the computer tomography (CT) when CIPA. Patients with CIPA have received 2 and more antifungal drugs: CIPA flows more favorably, than AIPA. The surviving for 12 weeks composed 96%, for 12 months – 43%.*

Key words: acute invasive pulmonary aspergillosis, *Aspergillus*, chronic invasive pulmonary aspergillosis

* Контактное лицо: Борзова Юлия Владимировна
Тел.: (812) 303-51-40

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хронический инвазивный аспергиллез легких — недостаточно изученная проблема, сообщения по этой теме в литературе единичны и основаны на малом количестве наблюдений.

Цель нашего исследования — изучить распространенность, факторы риска, этиологию, основные клинические признаки и результаты лечения хронического инвазивного аспергиллеза легких в Санкт-Петербурге.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено многоцентровое ретроспективное исследование в 14 многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга в период с 1998 по 2009 гг.

Инвазивный аспергиллез легких классифицировали как доказанный, вероятный и возможный, используя критерии Европейской организации по изучению и лечению рака и Национального института здоровья США 2008 г. (EORTC/MSG) [1].

Для установления диагноза ХИАЛ мы использовали критерии диагностики Denning D.W. (2003) и соавторов [2]: инвазивный аспергиллез с длительностью заболевания более 3-х месяцев или рецидив заболевания в течение 6 месяцев от его начала.

Материал для культурального исследования (бронхоальвеолярный лаваж — БАЛ, мокроту, аспират плевральной полости и пр.) засеивали на среду Сабуро, посевы инкубировали при 37 °С в течение 10 дней. Полученные культуры *Aspergillus* идентифицировали по морфологическим признакам. При микроскопии использовали нативный препарат или окраску калькофлюором белым. Гистологический материал исследовали с окраской PAS-методом или по методу Гомори-Грокотт.

Содержание галактоманнана в сыворотке крови, БАЛ и спинномозговой жидкости больных определяли методом ELISA «Platelia Aspergillus; Bio-Rad». Положительным считали коэффициент оптической плотности более 0,5 [1].

Для диагностики инвазивного аспергиллеза легких мы также использовали инструментальные методы исследования — компьютерную томографию или рентгенографию легких [1].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ для ПК: «Statistica 6.0» и «Microsoft Office Excel 2003». Мультивариантный анализ выживаемости был проведен при помощи метода Каплана-Мейера [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Создан регистр больных инвазивным аспергиллезом из 14 многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга в период с 1998 по 2009 гг. В него вошли данные о 300 пациентах. Проследить течение заболевания и разделить ИАЛ на острый и хронический мы смогли у 213 пациентов.

Хронический инвазивный аспергиллез легких

(ХИАЛ) выявили у 62 (29%) обследованных больных, острый инвазивный аспергиллез легких (ОИАЛ) — у 151 (71%).

Соотношение мужчин (n=37) и женщин (n=25) среди пациентов с ХИАЛ составило 1,5:1, среди пациентов ОИАЛ — 1,4:1. ХИАЛ у взрослых составляет 91%, медиана возраста — 40,5; ОИАЛ — 79%, медиана возраста — 43, при этом хронический инвазивный аспергиллез возникает достоверно реже у детей — 8%, в сравнении с ОИАЛ — 21% (p=0,009).

При сравнительном анализе «фоновых» заболеваний и факторов риска мы выявили, что ХИАЛ достоверно чаще развивается на фоне негематологических заболеваний (хронические заболевания легких при ХИАЛ составили 14%), тогда как при ОИАЛ гематологические заболевания составили 93% (140), а негематологические — всего 7% (p=0,03) (табл.1).

Таблица 1.

«Фоновые» заболевания у больных хроническим и острым инвазивным аспергиллезом легких

ХИАЛ (n=62)		ОИАЛ (n=151)	
гематологические заболевания	50 (80%)*	гематологические заболевания	140 (93%)
хронические заболевания легких	9 (14%)*	хронические заболевания легких	2 (1,4%)
ХОБЛ, бронхиальная астма, хронический необструктивный бронхит	5 (8%)	ХОБЛ, бронхиальная астма, хронический необструктивный бронхит	0
туберкулез	3 (5%)	туберкулез	1 (0,7%)
гистоцитоз Х	1 (1,6%)	силикоз легких	1 (0,7%)
заболевания соединительной ткани	1 (1,6%)	онкологические заболевания	3 (1,9%)
лекарственный агранулоцитоз после приема НПВС на фоне ОРВИ	1 (1,6%)	заболевания соединительной ткани	2 (1,3%)
трансплантация почки	1 (1,6%)	вирусный менингит	1 (0,7%)
		хронический гепатит	1 (0,7%)
		СПИД	1 (0,7%)
		хирургическое вмешательство на сердце	1 (0,7%)

*P < 0,05

Кроме того, ХИАЛ развивался у больных с заболеваниями соединительной ткани, лекарственным агранулоцитозом, трансплантацией почки.

Основными факторами риска у больных ХИАЛ и ОИАЛ были: нейтропения < 0,5·10⁹, лимфопения < 1,0·10⁹, использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект, использование системных глюкокортикостероидов, трансплантация кроветворных стволовых клеток, хирургические вмешательства.

Сравнительный анализ факторов риска у больных с ХИАЛ и ОИАЛ представлен в таблице 2. При ХИАЛ лимфопению выявляли достоверно чаще (p=0,03), а назначение цитостатической терапии — достоверно реже (p=0,02) чем при ОИАЛ.

Таблица 2.

Основные факторы риска развития хронического и острого инвазивного аспергиллеза легких

Факторы риска	ХИАЛ	ОИАЛ
Лимфопения	76%*	55%
Цитостатическая полихимиотерапия (ПХТ)	76%*	90%
Нейтропения	71%	80%
Системные глюкокортикостероиды (СГКС)	57%	57%
Трансплантация кровяных стволовых клеток (ТКСК)	34%	29%
Хирургические вмешательства	9%	5%

*P < 0,05

До развития микоза легких в группе ХИАЛ оперативному вмешательству подверглись 6 (9%) пациентов: у 5 удалены 1 или несколько долей легкого в анамнезе, у 1 проведена трансплантация почки с последующим ее удалением в связи с неприживлением. В группе больных ОИАЛ прооперировано 6 (5%) пациентов: протезирование митрального клапана при ревматизме, коррекция пролапса митрального клапана, удаление аденокарциномы слепой кишки, ревизия брюшной полости при перфорации слепой кишки и длительное ИВЛ, аспендэктомия.

По сравнению с острым, ХИАЛ достоверно реже развивался на фоне бактериальной инфекции (47% vs 19% (p=0,001)).

Результатами исследований подтвержден широкий спектр возбудителей ХИАЛ — *Aspergillus fumigatus* выделен у 51% больных (при ОИАЛ — у 23%), кроме того, возбудителями ХИАЛ были *A. niger* и *A. flavus* (табл.3).

Таблица 3.

Возбудители хронического и острого инвазивного аспергиллеза легких

Возбудитель	ХИАЛ	ОИАЛ
<i>A. fumigatus</i>	51%	23%
<i>A. niger</i>	30%	34%
<i>A. flavus</i>	9%	7,6%
<i>Aspergillus spp.</i>	6%	27%
<i>A. nidulans</i>	3%	4%
<i>A. ochraceus</i>	0%	4%

Основными клиническими проявлениями ИАЛ были: повышение температуры тела, одышка, кашель, кровохарканье, бронхообструктивный синдром (табл. 4).

Таблица 4.

Клинические проявления хронического и острого инвазивного аспергиллеза легких

Признаки	ХИАЛ	ОИАЛ
повышение температуры тела	88%	89%
одышка	70%	63%
кашель	70%	63%
кровохарканье	22%*	12%*
боли в грудной клетке	16%	25%
бронхообструктивный синдром	14%*	8%*

*P<0,05

Установлено, что кровохарканье и бронхообструктивный синдром при ХИАЛ развивались достоверно чаще, чем при остром, в то же время боли в грудной клетке при ХИАЛ возникали реже. Следует отметить, что повышение температуры тела — наиболее частый клинический признак в обоих случаях.

В нашем исследовании при ХИАЛ достоверно реже были выявлены очаги аспергиллеза другой локализации: в центральной нервной системе, в придаточных пазухах носа, глазах, миокарде, печени, селезенке и лимфоузлах (6,5% vs 12,5% при ОИАЛ (p=0,04)).

При изучении КТ удалось установить, что для ХИАЛ характерно более распространенное поражение легких — двустороннее, диффузное поражение и симптом «полумесяца» при ХИАЛ были зарегистрированы достоверно чаще, чем при ОИАЛ (табл.5).

Таблица 5.

Сравнительная характеристика КТ признаков при хроническом и остром инвазивном аспергиллезе легких

Признаки	ХИАЛ	ОИАЛ
КТ-признаки микоза легких	98%	78%
двустороннее поражение	83%*	66%
диффузное поражение легких	65%*	39%
инфильтративные изменения	70%	55%
симптом «матового стекла»	36%	36%
симптом «полумесяца»	28%*	13%

*P < 0,05

Галактоманнан в сыворотке крови определяли у 90% больных при ХИАЛ и у 77% больных — при ОИАЛ, из них при ХИАЛ результат был положительным в 70% случаев, при ОИАЛ — в 55% случаев.

В нашем исследовании 79% больным с ХИАЛ и 42% больным с ОИАЛ было проведено прямое микроскопическое исследование биосубстратов (мокроты и/или БАЛ), при этом положительный результат был получен в 45% случаев для ХИАЛ и в 28% случаев — для ОИАЛ. Культуральное исследование было проведено в 74% и в 42% случаев соответственно. Возбудитель был выделен при ХИАЛ в 52%, при ОИАЛ — в 34% случаев.

У больных ХИАЛ достоверно чаще диагноз устанавливали с использованием гистологических, культуральных и серологических методов исследования, поэтому ХИАЛ по классификации Европейской организации по изучению и лечению рака 2008 г. (EORTC/MSG) [1] был верифицирован в 2 раза чаще как доказанный или вероятный, тогда как ОИАЛ — в 2 раза чаще был возможным (табл.6).

Таблица 6.

Диагностика хронического и острого инвазивного аспергиллеза согласно критериям EORTC/MSG 2008

Оценка	ХИАЛ	ОИАЛ
Доказанный	13,5%	7%
Вероятный	70%*	54%
Возможный	16,5%*	39%

*P<0,05

Большинство больных получало 2 и более антимикотических препарата. Наиболее часто при ХИАЛ применяли итраконазол и вориконазол. В таблице 7 представлено лечение ИАЛ.

Таблица 7.

Препараты, используемые при лечении хронического и острого инвазивного аспергиллеза легких

Препараты	ХИАЛ	ОИАЛ
Итраконазол	66%*	41%
Вориконазол	56%*	21%
Амфотерицин В	54%	58%
Каспофунгин	16%	23%
Липосомальный амфотерицин В	4%	-
Липидный комплекс амфотерицина В	7%	3,5%
Позаконазол	4%*	1%
Два и более препарата получали	70%	53%

* $p < 0,05$

Выживаемость в течение 12 недель, по данным наших исследований, составила 96% для ХИАЛ и 45% — для ОИАЛ ($p < 0,05$); в течение года выжило 43% больных ХИАЛ и 17% больных ОИАЛ ($p = 0,003$). При этом выживаемость пациентов с поражением внутренних органов и центральной нервной системы при ХИАЛ составила 50%, при ОИАЛ — только 10% (Рис. 1.).

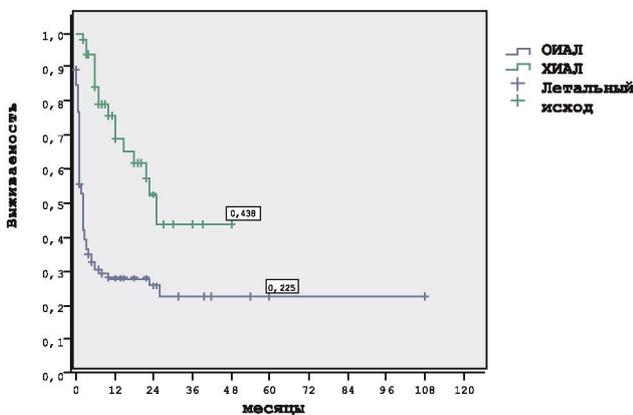


Рис.1. Выживаемость больных хроническим инвазивным аспергиллезом легких и острым инвазивным аспергиллезом легких по Каплану-Мейеру [3]

ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивный аспергиллез до настоящего времени является наиболее распространенным микозом легких как у больных с выраженным иммунодефицитом, так и у пациентов с умеренным нарушением иммунного ответа [4]. *Aspergillus* spp. могут вызывать различные заболевания: инвазивный аспергиллез, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллезный трахеобронхит, аспергиллез плевры, аспергиллому и аллергический бронхолегочный аспергиллез [5,6]. Характер клинических проявлений аспергиллеза зависит от состояния иммунного статуса пациента и/или наличия у него предшествующего заболевания легких [7]. Наиболее типичной локализацией патологического процесса являются легкие.

Описанный впервые в 1981 г. как полуинвазивный аспергиллез, ХИАЛ характеризуется вялым деструктивным течением, обусловленным грибами рода *Aspergillus*. [8,9]. В 2003 году David W. Denning впервые предложил определение хронического инвазивного аспергиллеза, при котором изменения в легких,

обусловленные инвазией грибов рода *Aspergillus*, сохраняются в течение более 3-х месяцев [2, 5].

Мы впервые создали регистр больных инвазивным аспергиллезом в Санкт-Петербурге. В него вошли 300 случаев ИА, зарегистрированных за последние 10 лет в 14 многопрофильных стационарах города. Ретроспективно мы изучили случаи заболевания более чем по 40 различным показателям (пол, возраст, основное заболевание, факторы риска, профилактика, эмпирическая терапия, локализация микотической инфекции, клинические проявления, показатели клинического и биохимического анализов крови, изменения на КТ и Rg, микроскопическое и культуральное исследования биосубстратов, уровень галактоманна в крови, уровень антител к антигену *Aspergillus*, антимикотическая терапия, выживаемость). Проследить течение заболевания и разделить ИАЛ на острый и хронический мы смогли у 213 пациентов.

Из регистра мы получили данные о значительном количестве больных с выраженной иммуносупрессией с хроническим течением инвазивного аспергиллеза.

Частота развития ХИАЛ до настоящего времени остается неизвестной. За последнее десятилетие было проведено большое количество исследований отдельных категорий больных ИА (пациенты с острым лейкозом, реципиенты ТКСК, реципиенты органов, пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии). Частота развития ИА известна для отдельных групп пациентов и зависит от основного заболевания. Так, у пациентов с острым лейкозом с нейтропенией она составляет 1–4%, у реципиентов аллогенной ТКСК – 2,3–15%, ауто ТКСК — 0,5–4%, у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии — 0,3–5,8% [10–12]. Однако в связи с улучшением выживаемости при ИАЛ, появилось большое количество пациентов, у которых на фоне цитостатической терапии или после перенесенной цитостатической полихимиотерапии (ПХТ) или трансплантации кроветворных стволовых клеток (ТКСК), на фоне неполного восстановления иммунного ответа сохраняются проявления ИАЛ (преимущественно рентгенологические) более 3-х месяцев. Эти пациенты требуют назначения длительной (до нескольких лет) антимикотической терапии.

В нашем исследовании мы объединили пациентов всех групп риска по одному признаку, а именно – длительности заболевания более 3-х месяцев, поэтому в нашем случае частота ХИАЛ составила почти 1/3 всего ИАЛ.

Полученные нами демографические данные сопоставимы с результатами сообщений, опубликованных ранее [2, 5, 13, 14]. Преобладание ХИАЛ у мужчин среднего возраста соответствует данным предшествующих исследований [5] и, возможно, в какой-то мере объясняется преобладанием хронических заболеваний легких у мужчин [13].

Основные факторы риска ХИАЛ, выявленные в

нашей работе, аналогичны данным предыдущих исследований [10–13, 15].

Следует отметить, что в нашем исследовании лимфоцитопения при ХИАЛ выявлена в 76% случаев. Частота выявления лимфоцитопении у больных с ИА, по данным Y. Nivoix, составила 42%, что более соответствует при ОИАЛ (55%) [15]. Вероятно, недостаточность лимфоцитов является одной из причин хронического течения ИАЛ. Данный факт требует более глубокого исследования.

Назначение ПХТ значительно подавляет иммунитет, при этом ИАЛ имеет преимущественно острое течение. Наличие вирусной или бактериальной инфекции, по всей видимости, также влияет на степень иммунного ответа, так как, по данным нашего исследования, ИАЛ на фоне тяжелой бактериальной или вирусной инфекции протекал остро.

В найденных нами единичных исследованиях хронических форм инвазивного аспергиллеза прослеживается тот же спектр «фоновых» заболеваний, что и в нашей работе [12–15]. По данным H. Sambatakou, хронические заболевания легких составили до 30% [14]. В нашем исследовании хронические заболевания легких отмечали у 14% больных.

В результате микологического обследования мы выявили широкий спектр возбудителей ХИАЛ. В 51% случаев мы выделили *A. fumigatus*, вторым по частоте изолятом был *A. niger*. Подобные находки существенно отличаются от всех ранее опубликованных работ, в которых *A. fumigatus* составлял приблизительно 90% изолятов, а вторым по частоте был *A. terreus* (до 23%) [12, 13, 16].

В этом исследовании мы отметили, что при ХИАЛ кровохарканье и бронхообструктивный синдром встречались достоверно чаще, а частота клинических проявлений в виде лихорадки и кашля была такой же частой, как и при остром ИАЛ.

Чувствительность теста на галактоманнан в сы-

воротке крови в нашем исследовании сопоставима с сообщениями различных исследователей [15, 17].

В нашей работе диагноз ХИАЛ, установленный на основании классификации EORTC/MSG 2008 г. [1] как доказанный и вероятный, составил 83,5%, в сравнении с данными Conillet A. — 73%, Y. Nivoix — 67% и V. Meersseman — 75% [13–15].

Согласно ранее опубликованным сообщениям, выживаемость больных ИАЛ составляет 52,3%, что сопоставимо с нашими данными для ОИАЛ. Следует отметить, что с появлением вориконазола и липосомального амфотерицина В в терапии ИАЛ выживаемость больных выросла до 70–72% [18–20]. По нашим данным, выживаемость больных с ХИАЛ в течение 12 недель составила 96%, в течение года — 43%, что значительно выше результатов предыдущих исследований.

ВЫВОДЫ

У больных в Санкт-Петербурге (1998–2008 гг.) хронический инвазивный аспергиллез легких составляет 29% инвазивного аспергиллеза легких. ХИАЛ достоверно чаще развивается на фоне хронических заболеваний легких. Важным фактором риска развития ХИАЛ является лимфоцитопения. *A. fumigatus* и *A. niger* зарегистрированы как наиболее частые возбудители ХИАЛ. В клинической картине ХИАЛ достоверно чаще отмечали кровохарканье и бронхообструктивный синдром. По данным КТ, двустороннее, диффузное поражение и симптом «полумесяца» при ХИАЛ были зарегистрированы достоверно чаще, чем при ОИАЛ. Наиболее часто при ХИАЛ применяли итраконазол и вориконазол. Большинство больных получало 2 и более антимикотических препарата. ХИАЛ протекает более благоприятно в сравнении с ОИАЛ, выживаемость больных ХИАЛ в течение 12 недель составила 96% в течение года — 43%.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly P., et al. 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 (EORTC/MSG) Consensus Group // Clin. Infect. Dis. – 2008.- Vol. 46.- P.1813-21.
2. Denning D.W. Aspergillosis. Faculty Reviewer: Education and Research Centre Wythenshawe Hospital Manchester, United Kingdom, 2006.
3. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. - 1958.- Vol. 53.- P.457-81.
4. Denning D.W. Invasive aspergillosis // Clin. Infect. Dis. – 1998.- Vol. 26.- P.781-805.
5. Denning D.W., Riniotis K., Dobrashian R., Sambatakou H. Chronic Cavitory and Fibrosing Pulmonary and Pleural Aspergillosis: Case Series, Proposed Nomenclature Change, and Review // Clin. Infect. Dis.- 2003.- Vol. 37, Suppl. 3.- P.265-280.
6. Hope W.W., Walsh T.J., Denning D.W. The invasive and saprophytic syndrome due to *Aspergillus* spp. // Med. Mycol. – 2005.- Vol. 43, Suppl. 1.- P.207-238.
7. Zmeili A.O. Soubani. Pulmonary aspergillosis: a clinical update // Q.J. Med. – 2007.- №100.- P.317-334.
8. Binder R.E., Faling L.J., Pugatch R.D., et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity // Medicine (Baltimore).- 1982.- Vol. 61.- P.109-124.
9. Gefter W.B., Weingrad T.R., Epstein D.M., et al. «Semiinvasive» pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of *Aspergillus* infections of the lung // Radiology.- 1981.- Vol. 140.- P.313-321.
10. Marr K.A., et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors // Blood.- 2002.- Vol. 100.- P. 4358-4366.

11. *Upton A., Kirby K.A., Carpenter P., et al.* Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality // *Clin. Infect. Dis.* – 2007.- Vol.44.- P.531-40.
12. *Meersseman W., Vandecasteele S.J., Wilmer A., et al.* Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients without Malignancy // *Am. J. of Resp. and Crit. Care Med.* – 2004.- Vol.170.
13. *Conillet A., et al.* Comparison of epidemiological, clinical and radiological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: 6-year survey // *Clin. Infect. Dis.* – 2006.- Vol. 43.- P.577-584.
14. *Sambatakou H., Dupont B., Lode H., Denning D.* Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis // *The Am. J. of Med.* – 2006.- Vol.119, № 527.- P.17-24.
15. *Nivoix Y., Velten M., Letscherp B.V., et al.* Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis // *Clin. Infect. Dis.*- 2008.- Vol. 47.- P.1176-1184.
16. *Hachem R.Y., Kontoyiannis D.P., Boktour M.R., et al.* *Aspergillus terreus*: an emerging amphotericin B – resistant opportunistic mold in patients with hematologic malignancies // *Cancer.*- 2004.- Vol. 101.- P.1594-1600.
17. *Pfeiffer C.D., Fine J.P., Safdar N.* Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan: a metaanalysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2006.- Vol. 42.- P.1417-1427
18. *Herbrecht R., Denning D., Patterson T.F., et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis // *N. Engl. J. Med.* – 2002.- Vol. 347.- P. 408-415.
19. *Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M., et al.* Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dose (AmBiLoad trial) // *Clin. Infect. Dis.* – 2007.- Vol. 44.- P.1289-1297.
20. *Codonnier C., Ribaud P., Herbrecht R., et al.* Prognostic factor for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patient at French transplantation centers // *Clin. Infect. Dis.* – 2006.- Vol. 42.- P.955-63.

Поступила в редакцию журнала 28.09.09 г.

Рецензент: Я.И.Козлова

