

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

А. Е. ШКЛЯЕВ¹, О. И. СТАРОДУБЦЕВА², А. Ю. ТОЛСТОЛУЦКИЙ³, А. Л. КАЛМЫКОВ², О. А. МУЛЛАХМЕТОВА²

INVASIVE PULMONARY ASPERGILLIOSIS: A CLINICAL CASE WITH A FAVORABLE OUTCOME

A. E. SHKLYAEV¹, O. I. STARODUBTSEVA², A. YU. TOLSTOLUTSKIY³, A. L. KALMYKOV², O. A. MULLAKHMETOVA²

¹ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск

²БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР», г. Ижевск

³БУЗ УР «Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ УР», г. Ижевск

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, RF

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, RF

³Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Izhevsk, RF

Инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) объединяет все формы аспергиллезной инфекции, протекающей с пенетрацией грибов через эпителиальный барьер дыхательных путей. Аспергиллез – заболевание, вызываемое плесневыми грибами рода *Aspergillus*, поражающее преимущественно органы дыхания – легкие и околоносовые пазухи. Его считают второй по частоте после кандидомикоза микотической инфекцией. Аспергиллы встречаются повсеместно. В быту их можно встретить в виде белой и зеленоватой плесени на овощах, фруктах, гнилом дереве. Особенно насыщен спорами грибов воздух во влажных, плохо вентилируемых помещениях. В связи с этим существует реальная угроза заражения аспергиллами, хотя у лиц без иммуносупрессии аспергиллез встречается значительно реже. ИАЛ впервые был описан в 1953 г. [9]. В качестве важнейшей проблемы медицины он рассматривается в последние 30 лет после доказательства принципиальной излечимости гемопоэтических опухолей с помощью химиопрепаратов. Развитие и массовое применение интенсивной химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток увеличило в сотни раз число заболевших. Любая пневмония, развившаяся у пациента с агранулоцитозом, с большой вероятностью имеет аспергиллезную этиологию [1, 2].

Развитие ИАЛ сопровождается тяжелыми клиническими проявлениями, высокой летальностью, а также увеличением продолжительности лечения и его стоимости. Затраты на лечение одного больного ИАЛ в России составляют от 900 тыс. до 1,5 млн руб. в зависимости от выбора антимикотического препарата [7].

Последние успехи в диагностике ИАЛ связывают с определением специфического антигена *Aspergillus* – галактоманнана, представляющего собой гетерополисахарид, состоящий из остатков галактозы и маннозы в разных соотношениях. Он высвобождается во время роста мицелия и является главным составляющим клеточных стенок

грибов рода *Aspergillus*. Определение сывороточного галактоманнана позволяет значительно раньше подтвердить диагноз и может быть полезно в оценке эволюции инфекции в период лечения [3, 5, 8].

В последнее время стали появляться случаи ИАЛ у иммунокомпетентных больных. Причем подавляющее большинство случаев, описанных в литературе, имели летальный исход [4, 6].

В данной статье представлен клинический случай возникновения ИАЛ у больной без тяжелых сопутствующих заболеваний и иммуносупрессии.

Больная Т., 52 года, поступила в пульмонологическое отделение БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница» МЗ УР в начале февраля 2010 г. с жалобами на повышение температуры тела в течение недели до 37,8–38,0°С, кашель с отделением скудного количества слизистой мокроты, общую слабость, головную боль. Одышки и боли в грудной клетке не было.

Больной себя считает с конца января 2010 г., когда стала отмечать повышение температуры до субфебрильных цифр, появление общей слабости, снижение аппетита. Принимала антигриппин, амоксициллин, но эффекта от проводимого лечения не наблюдалось. Постепенно присоединился кашель с отделением скудной слизистой мокроты, нарастала общая слабость, исчез аппетит. В течение двух дней перед поступлением в стационар получала внутримышечно цефтриаксон.

Из анамнеза жизни: больная не курит, спиртные напитки не употребляет, тяжелых хронических сопутствующих заболеваний не имеет. Работает участковой медсестрой. Пациентка проживает в деревянном доме, где имеются влажные, плохо вентилируемые помещения.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Пониженного питания. Кожные покровы бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхания 18 в 1 мин. Перкуторный звук над легкими – легочный, в нижних отделах спра-

ва – укорочен. Дыхание везикулярное, в нижних отделах справа ослабленное, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. SaO_2 – 96%. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота сердечных сокращений 92 в 1 мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется.

Полный анализ крови: лейкоциты $13,9 \times 10^9/\text{л}$, (нейтрофилы – 76,4%, эозинофилы – 5,1%), гемоглобин – 87 г/л, тромбоциты – $771 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 61 мм/ч. Биохимический анализ крови: фибриноген – 10,1 г/л, С-реактивный белок – 1 536 мг/л, общий белок – 61 г/л (альбумины – 44,07%, α_1 -глобулины – 7,58%, α_2 -глобулины – 18,34%). В анализе мочи – протеинурия 0,45 г/л. Анализ мокроты: характер слизистый, в поле зрения насчитывается 5-8 лейкоцитов, 1-4 эритроцитов, микобактерии не обнаружены, роста микрофлоры не выявлено.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, выраженная синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений 115 в 1 мин).

Рентгенография органов грудной клетки от 02.02.2010 г. (рис. 1): двусторонняя полисегментарная пневмония.



Рис. 1. Обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции от 02.02.2010 г.

Спиральная компьютерная томография грудной клетки от 05.02.2010 г. (рис. 2): в нижних долях обоих легких определяются крупные участки снижения пневматизации с наличием «воздушных бронхограмм». Справа зона инфильтрации занимает практически всю долю, за исключением наддиафрагмальных отделов, слева – $S_{9,10}$. В $S_{2,3}$ справа и S_2 слева определяются очаговые тени, расположенные как субплеврально, так и в толще паренхимы. В обеих плевральных полостях небольшое количество жидкости. Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония, двусторонний экссудативный плеврит.

На основании клинических и рентгенологических данных поставлен диагноз: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония неуточ-



Рис. 2. СКТ органов грудной клетки от 05.02.2010 г.

ненной этиологии, тяжелое течение, двусторонний экссудативный плеврит.

С момента поступления больной в стационар была начата комбинированная антибактериальная терапия: амоксиклав по 1,2 г 3 раза в сутки внутривенно капельно и авелокс 400 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно. На фоне проводимой терапии у больной не отмечалось существенной положительной динамики: температура повышалась до 38,0-38,6°C, сохранялись кашель с отделением слизисто-гноющей мокроты, выраженная общая слабость, одышки и боли в грудной клетке не было. SaO_2 – 95%. При аускультации выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон и справа спереди. Проводили дифференциальную диагностику с туберкулезом легкого. Никаких данных за туберкулез не получено, но, учитывая отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, на 10-й день лечения были назначены антибиотики с противотуберкулезной активностью (рифампицин, ципрофлоксацин, амикацин).

СКТ грудной клетки от 24.02.2010 г. (через 15 дней антибактериальной терапии): отмечена выраженная отрицательная динамика (рис. 3). Зоны пониженной пневматизации по типу консолидации и матового стекла занимают всю нижнюю, среднюю и верхнюю доли справа, слева инфильтрация



Рис. 3. СКТ органов грудной клетки от 24.02.2010 г.

распространена по задненижним отделам. В зонах консолидации определяются единичные небольшие участки деструкции размером до 8 мм. Просветы бронхов свободны. В плевральных полостях определяется жидкость толщиной слоя справа до 18 мм, слева – 14 мм с признаками организации. В средостении определяются множественные лимфоузлы: паратрахеальные, периваскулярные, вдоль дуги аорты, трахеобронхиальные, бифуркационные и бронхопульмональные. В полости перикарда – небольшое количество жидкости слоем до 9,8 мм. Костная структура не изменена. Заключение: двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония, отрицательная динамика; двусторонний гидроторакс; гидроперикард. Необходимо дифференцировать между бронхопальвеолярным раком, лимфомой с поражением легких и туберкулезом.

На 15-й день лечения у больной повысилась температура до 39,0°C, появились надсадный сухой кашель, боль в правой половине грудной клетки, выраженная общая слабость, потливость, отсутствие аппетита, одышка смешанного характера при обычной ходьбе. При объективном обследовании обращает на себя внимание появление одышки при разговоре, бронхиального дыхания справа в нижних отделах и спереди, а также разнокалиберных влажных хрипов в нижних отделах с обеих сторон. Частота дыхания – 26 в 1 мин. SaO_2 – 86%. Частота сердечных сокращений – 110 в 1 мин. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. В полном анализе крови наблюдаются лейкоцитоз ($23,5 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилия (75%), палочкоядерные нейтрофилы (2%), анемия (гемоглобин – 90 г/л), тромбоцитоз ($1\,189 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ – 70 мм/ч, выраженная токсогенная зернистость нейтрофилов. Существенных изменений в биохимических анализах крови не выявлено. Экстренно провели консилиум в составе пульмонологов, гематологов, онкологов и фтизиатров, на котором впервые высказали предположение о наличии у больной ИАЛ. Больную в экстренном порядке переместили в отделение реанимации и интенсивной терапии, срочно перевели на искусственную вентиляцию легких.

При бронхоскопии выявлен двусторонний диффузный гнойный бронхит второй степени активности. Культуральное исследование мокроты и бронхиального смыва на аспергиллы не дало положительного результата, что не противоречит данным литературы. Однако обнаружение аспергиллезного антигена галактоманнана в концентрации 0,94 нг/мл (норма менее 0,5) при неоднократном исследовании позволило предположить наличие у пациентки острого ИАЛ. При неоднократном исследовании плевральной жидкости наблюдалась цитограмма воспаления. С целью увеличения эффективности лечения больной назначили современный антимикотический препарат широкого спектра действия вориконазол, обладающий значительно меньшей токсичностью, чем амфотери-

цин-В, и значительно большей биодоступностью, а также продолжили антибактериальную терапию (левофлоксацин, меропенем). Противогрибковую терапию вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно проводили в течение 10 дней, в последующем больную перевели на прием интраконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки внутрь.

На фоне проводимого лечения больная длительное время была в тяжелом состоянии, в течение 10 дней находилась на ИВЛ. На фоне противогрибковой терапии отмечалось снижение температуры тела уже на 3-и сут лечения, удалось добиться положительной клинико-рентгенологической динамики.

При выписке из стационара состояние больной было удовлетворительным. Беспокоил редкий сухой кашель, одышки и болей в грудной клетке не было, выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах правого легкого. В полном анализе крови сохранялись анемия (100 г/л) и повышение СОЭ до 32 мм/ч. СКТ грудной клетки от 16.03.2010 г. – динамика положительная (рис. 4). Участки инфильтрации практически не определяют-

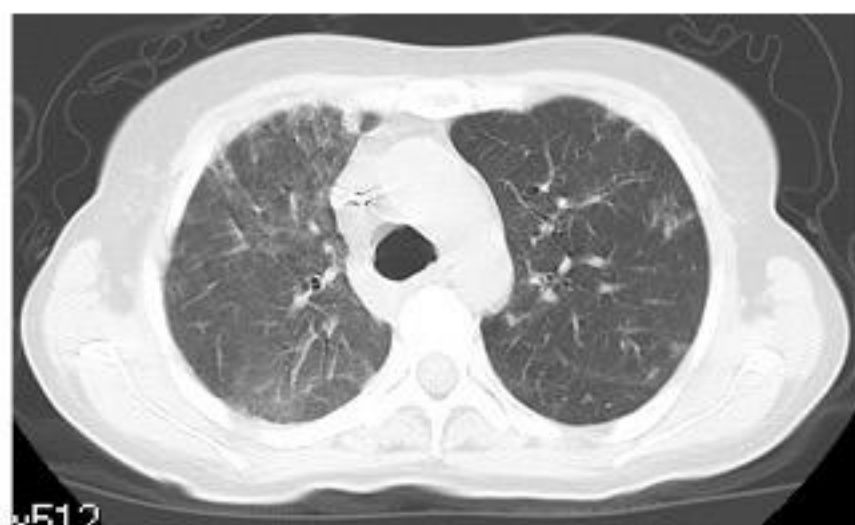


Рис. 4. СКТ органов грудной клетки от 16.03.2010 г.

ся. Во всех отделах обоих легких выявляются обширные зоны фиброзных изменений, расположенные преимущественно субплеврально. В средостении сохраняются единичные трахеобронхиальные лимфоузлы размером до 14 мм. Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония в стадии обратного развития с формированием пневмофиброза.

Больной рекомендовано наблюдение у пульмонолога по месту жительства. Назначена терапия интраконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. Также рекомендованы улучшение жилищных условий и обследование у иммунолога.

Заключение

Отсутствие положительной клинической и рентгенологической динамики пневмонии на фоне массивной комбинированной антибактериальной терапии и данных за туберкулезный процесс в легких, малосимптомное начало заболевания (субфебрильная температура, признаки общей ин-

токсикации) с постепенным появлением признаков дыхательной недостаточности и повышением температуры тела до фебрильных цифр позволили предположить наличие у пациентки грибковой инфекции. Выявление аспергиллезного антигена галактоманна подтвердило диагноз ИАЛ и позволило успешно излечить пациентку, используя современные противогрибковые препараты.

ИАЛ в отсутствие специфического лечения представляет непосредственную угрозу жизни пациента. Зачастую приходится назначать лечение, даже не обладая убедительными доказательствами в пользу аспергиллеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Керимов А. Х. Аспергиллез легких, клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 1988. – 33 с.
2. Клясова Г. А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – № 6. – С. 184-189.
3. Шкляев А. Е. и др. Диагностическая значимость галактоманнового теста у больных гемобластозами // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2011. – № 1. – С. 31-33.
4. Ader F. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen // Clin. Microbiol. Infect. – 2005. – Vol. 11. – P. 427-429.
5. Boutboul F. et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34. – P. 939-943.
6. Carrascosa P. M. et al. Fatal Aspergillus myocarditis following short-term corticosteroid therapy for chronic obstructive pulmonary disease // Scand. J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34. – P. 224-227.
7. Lass-Flörl C. et al. Epidemiology and outcome of infections due to Aspergillus terreus: 10-year single centre experience // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 131. – P. 201-207.
8. Marr K. A. et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190. – P. 641-649.
9. Rankin N. E. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy // Br. Med. J. – 1953. – Vol. 1. – P. 918-919.

REFERENCES

1. Kerimov A. Kh. *Aspergillez legikkh, kliniko-eksperimental'noe issledovanie. Diss. dokt. med. nauk.* [Pulmonary aspergillosis, clinical experimental study. Doct. Diss.]. Moscow, 1988, 33 p.
2. Klyasova G. A. *Mikoticheskiye infektsii. Mycotic infections. Manifestations, diagnostics, treatment. Infektsii i Antimikrobnaya Terapiya*, 2000, no. 6, pp. 184-189. (In Russ.)
3. Shklyayev A. E. et al. Diagnostic value of galactomannan test in hemoblastosis patients. *Zdorovye, Demografiya, Ekologiya Finno-Ugorskykh Narodov*, 2011, no. 1, pp. 31-33. (In Russ.)
4. Ader F. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2005, vol. 11, pp. 427-429.
5. Boutboul F. et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, vol. 34, pp. 939-943.
6. Carrascosa P. M. et al. Fatal Aspergillus myocarditis following short-term corticosteroid therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 34, pp. 224-227.
7. Lass-Flörl C. et al. Epidemiology and outcome of infections due to Aspergillus terreus: 10-year single centre experience. *Br. J. Haematol.*, 2005, vol. 131, pp. 201-207.
8. Marr K. A. et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 190, pp. 641-649.
9. Rankin N. E. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy. *Br. Med. J.*, 1953, vol. 1, pp. 918-919.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шкляев Алексей Евгеньевич

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,

доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской терапии.

426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.

Тел./факс: 8 (3412) 52-62-01, 8 (3412) 46-86-36.

E-mail: shklyaevaleksey@gmail.com

Поступила 30.11.2014