



УДК 616.24-002-07

АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ: ДВЕ ФОРМЫ – ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ**PULMONARY ASPERGILLOSIS: TWO FORMS - TWO CLINICAL CASES**

**Л.В. Морозова^{1,2}, О.В. Ермилов^{1,2}, М.Н. Овсянникова¹, С.В. Поздняков¹,
М.А. Бочарова³, Р.Р. Хабибулин⁴**
**L.V. Morozova^{1,2}, O.V. Ermilov^{1,2}, M.N. Ovsyannikova², S.V. Pozdnyakov²,
M.A. Vocharova³, R.R. Habibulin⁴**

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

²⁾ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа,
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9

³⁾ Городская больница № 2 г. Белгорода, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 46

⁴⁾ Белгородское патологоанатомическое бюро, Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова 8/9

¹⁾ Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

²⁾ Belgorod Region Clinical Hospital of Saint Ioasaf, Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

³⁾ Belgorod Municipal Hospital №2, Russia, 308007, Belgorod, Gubkin St., 46

⁴⁾ Belgorod mortem Bureau, Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

E-mail: neglect@mail.ru

Аннотация. Среди патологии органов дыхания в последние годы микозы в ее структуре заняли определенную нишу. Данное обстоятельство связано с целым рядом причин. Появление противогрибковых препаратов способствует появлению резистентных к ним новых штаммов. Широкое внедрение в клиническую практику современных иммунобиологических препаратов в области гематологии, ревматологии, онкологии, наряду с лучевой терапией, использование иммуносупрессоров в трансплантологии существенно изменило роль микозов в структуре заболеваемости и летальности пациентов. С проблемой диагностики и курации данных заболеваний приходится считаться не только специалистам профильного стационара, но и практикующим врачам общей лечебной сети. И если в вышеуказанных профильных клиниках с проблемой диагностики и курации микозов все относительно благополучно, то в широкой практике, встречаясь относительно редко, грибковое поражение легких вызывает определенные трудности. В связи с этим информация об особенностях клинического течения, диагностики и выбора эффективного лечения микозов является актуальной и заслуживающей внимания. Ниже представлены клинические случаи аспергиллеза легких: инвазивный хронический и аллергический. Описание клинических случаев преследует цель повысить бдительность практикующих врачей в отношении микозов, пополнить базу данных этой патологии.

Resume. Among the respiratory diseases in recent years mycoses occupied a niche in its structure. This fact is due to a number of reasons. The emergence of antifungal drugs contributes to the emergence of new resistant strains of them. The widespread introduction into clinical practice of modern immunobiological drugs in the field of hematology, rheumatology, oncology, along with radiation therapy, the use of immune suppressants in transplantation has significantly changed the role of fungal infections in the structure of morbidity and mortality of patients. On the issue of curation and diagnosis of these diseases is to be reckoned not only professionals of profile hospital, but medical general health practitioners. And if the above-mentioned problem in specialized relatively solved, in general practice, occurring relatively rarely, fungal lung disease causes certain difficulties. In this connection, information about the clinical features, diagnosis and choice of effective treatment of fungal infections is relevant and worthwhile. The following are clinical cases of pulmonary aspergillosis: invasive chronic and allergic. Description of clinical cases aims to increase the vigilance of medical practitioners against fungal infections, fill up a database of this pathology.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез легких, аллергический бронхолегочный аспергиллез.
Keywords: invasive pulmonary aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis.

Еще полвека назад генерализация микоза была связана исключительно с неблагоприятным для больного прогнозом. В настоящее время структура заболеваемости и летальности претерпела значительные изменения. Связано это не только с появлением различных групп антимикотиков, но и с достижениями современной медицины последних нескольких десятилетий. Среди

них применение химиопрепаратов в области гематологии, онкологии наряду с лучевой терапией, использование иммуносупрессоров в трансплантологии, ревматологии, что существенно изменило роль микозов в структуре заболеваемости и летальности пациентов [Каминский и др., 2007; Масчан и др., 2008; Белов и др., 2010]. Инфекция, вызванная аспергиллами, нередко приобретает характер жизнеугрожающей, определяющей неблагоприятный прогноз у иммуноскомпрометированных пациентов [Али-Риза и др., 2013]. К ним относятся пациенты с длительной нейтропенией, приобретенным и наследственным иммунодефицитом, доноры костного мозга, реципиенты донорских органов. К предрасполагающим в развитии микозов факторам также относят хронические заболевания со стороны внутренних органов, в частности сахарный диабет, бронхоэктатическую болезнь [Kim et al., 2000; Крюков и др., 2011], хроническую патологию желудочно-кишечного тракта [van Deventer et al., 2001], а также хроническое воспаление в бронхо-легочной системе [Фещенко и др., 2007].

При этом существенно повышают риск заболеваемости генерализованными формами микозов, помимо указанных выше, социальные факторы. Среди них можно выделить хронические экзогенные интоксикации (наркомания, алкоголизм), недостаточность питания, а также бытовые условия [Kim et al., 2000; Каминский и др., 2007].

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 вмешательств. 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 [Драгун и др., 2014]. Данные указывают на то, что контакт с этой группой условно патогенных микроорганизмов имеет широкое распространение в популяции [Пересада, 2014]. При этом патологические реакции, возникающие в ответ на инвазию *Aspergillus*, неоднородны и, как полагается, имеют ряд как клинических, так и диагностических особенностей.

В структуре патологии бронхолегочной системы заболевания, вызванные грибами рода *Aspergillus*, упоминаются давно [Масчан и др., 2008]. 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.

Среди бронхо-легочных форм проявления инфекции, вызванной аспергиллами, на наш взгляд, 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 [Царев, 2010, 2015]. В структуре аллергических бронхолегочных микозов аспергиллез занимает лидирующее место [Шмелев, 2014].

В клинике аллергического бронхолегочного аспергиллеза присутствуют: приступы бронхиальной астмы, эозинофилия в крови, мигрирующие инфильтраты в легких, по данным рентгенологических исследований, положительные аллергопробы с антигенами к аспергиллам, высокие уровни иммуноглобулина E (IgE), высокий уровень антител к аспергиллам. Также для него характерно наличие бронхоэктазов – «излюбленного» места обитания.

Таким образом, очевидным представляется тот факт, что инфекция, вызываемая грибами рода *Aspergillus*, имеет многообразные проявления. Ниже представлены два клинических случая хронического инвазивного аспергиллеза легких и аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Их описание призвано пополнить базу данных этой патологии, а также продемонстрировать многогранность ее клинических проявлений.

Клинический случай № 1

Больной М., 48 лет, поступил в отделение пульмонологии с жалобами на одышку при нагрузках, кашель со светлой мокротой, эпизоды повышения температуры тела до 38,0 °С.

Из анамнеза: считает себя больным около 2-х месяцев. Заболевание развивалось исподволь: на фоне относительного благополучия появился кашель, вначале сухой, затем со скудным количеством мокроты. Через 2 недели появилась одышка, что заставило обратиться в поликлинику по месту жительства. На рентгенограммах легких выявлены двусторонние изменения. Лечился по поводу пневмонии по месту жительства. Состояние оставалось без динамики. После выполнения компьютерной томографии легких (КТ-легких) выявлена диссеминация в легочной ткани (рис. 1), в связи с чем был направлен в областной противотуберкулезный диспансер.

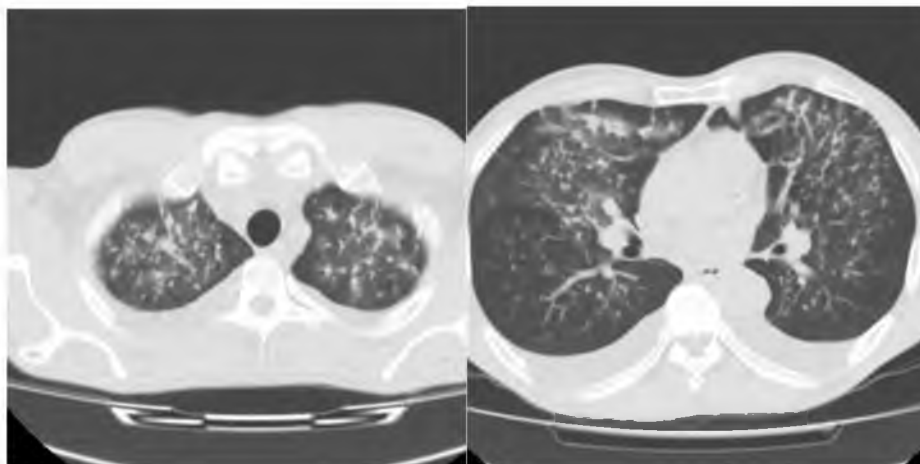


Рис. 1. Компьютерная томография легких: в обоих легких отмечаются множественные полиморфные очаги без четких границ, склонных к слиянию, с образованием инфильтратов и зон уплотнения по типу "матового стекла"

Fig. 1. Computed tomography of the lungs: in both lungs marked multiple polymorphic foci without clear boundaries that tend to merge with forming infiltrates and zones of seals according to the "dull glass"

В его условиях выполнена трансторакальная биопсия легких. В препаратах ткани легкого множественные очаговые скопления грибов рода *Aspergillus* (рис. 2). Выставлен диагноз инвазивного аспергиллеза легких. Для дальнейшего лечения больной был переведен в отделение пульмонологии.

В анамнезе жизни курение (индекс курильщика =15 пачек/лет). На протяжении последних 19 лет страдает сахарным диабетом 1 типа, получает заместительную инсулинотерапию; также в анамнезе гипертоническая болезнь. 3 года назад перенес острое нарушение мозгового кровообращения.

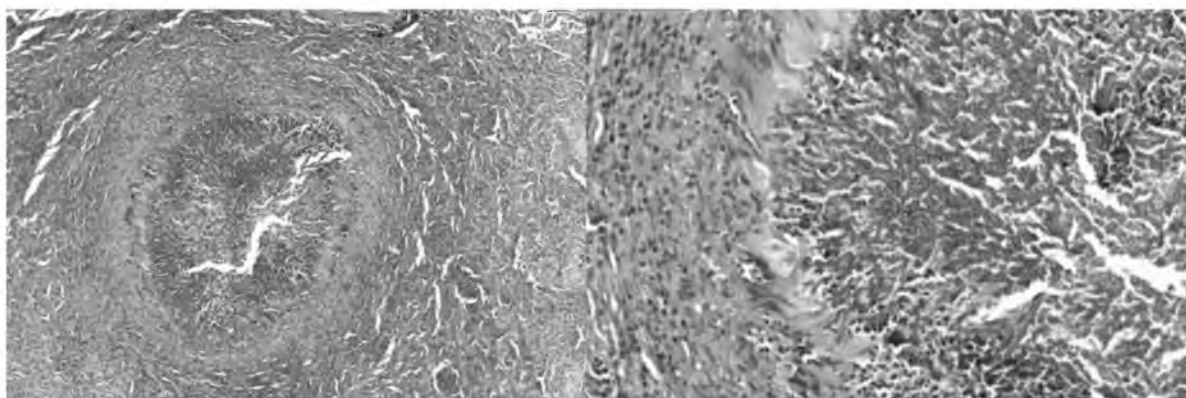


Рис. 2. В препаратах ткани легкого множественные очаговые скопления грибов рода *Aspergillus*, с гранулематозным воспалением и перифокальным склерозом

Fig. 2. In the preparations of lung tissue multiple focal accumulations of fungi of the genus *Aspergillus*, with granulomatous inflammation and perifocal sclerosis

При поступлении состояние среднетяжелое. Астенического телосложения. В сознании, несколько заторможен. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Отечность голеней и стоп. Лимфатические узлы, мышечно-суставная система без особенностей. Дыхание через нос: свободное. Число дыханий 21 в мин. SpO₂ 94%. При аускультации выслушивается

везикулярное дыхание, крепитация с обеих сторон, больше в средних отделах по задней поверхности. Область сердца и крупных сосудов: не изменена. Тоны: приглушенные. Пульс 78 в мин, правильный. АД D=S 160/90 мм рт. ст. Живот участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Область почек при пальпации: безболезненная. Стул, диурез в норме.

В клиническом анализе крови увеличение СОЭ 52 мм/ч; незначительная анемия 123 г/л; тромбоцитоз 469×10^9 /л; лейкоцитоз 15.5×10^9 /л; относительный лимфоцитоз 32.4%. В биохимическом анализе крови гипергликемия 8 ммоль/л. В анализе мокроты большое количество лейкоцитов, элементы воспаления и дистрофии цилиндрического эпителия.

Больному проводилась терапия амфотерицином В в дозе 50000 ЕД в сутки. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: уменьшилась одышка, кашель, нормализовалась температура тела. Улучшились лабораторные показатели: СОЭ 31 мм/ч; гемоглобин 128 г/л; тромбоцитоз 354×10^9 /л; уменьшилось относительное содержание лимфоцитов 21.2% на фоне сохранявшегося лейкоцитоза 13.9×10^9 /л. На контрольных КТ-легких отмечалась положительная динамика (рис. 3). Выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

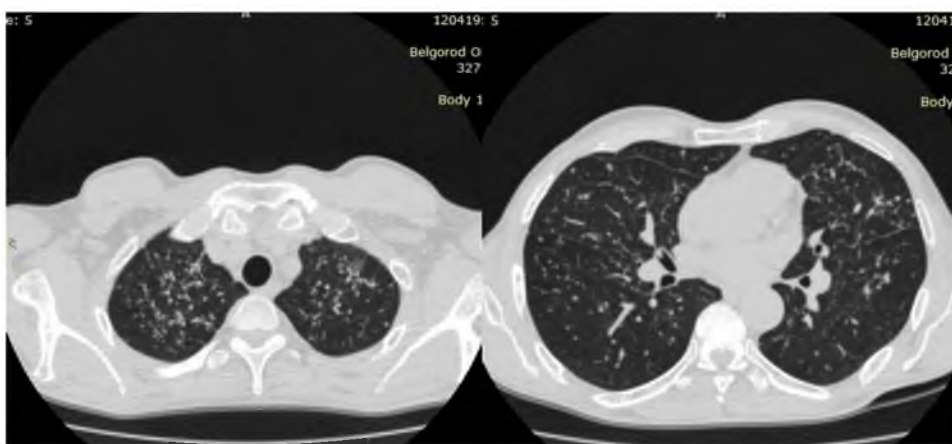


Рис. 3. Компьютерная томография легких: уменьшение в обоих легких очагов, инфильтратов и зон "матового стекла", указанных ранее
 Fig. 3. Computed tomography of the lung: a decrease in both lung foci and infiltration "dull glass" zones, referred earlier

Клинический случай № 2

Больная М., 53 года, поступила в отделение пульмонологии с диагнозом бронхиальная астма. При поступлении предъявляла жалобы на приступообразный кашель со скудным количеством мокроты, сопровождающийся свистящими хрипами в груди, одышку экспираторного характера.

Из анамнеза: считает себя больной около 1-го года, когда стали беспокоить эпизоды респираторного дискомфорта. Лечилась в поликлинике по поводу бронхита муколитиками – без эффекта. В связи с сохраняющейся клиникой 2 месяца назад была выполнена СКТ легких. Тогда же были выявлены инфильтративные изменения нижней доли левого легкого на фоне формирующихся бронхоэктазов (рис. 4).

При поступлении состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения. В сознании. Кожные покровы и слизистые: норма. Отеков нет. Лимфатические узлы, мышечно-суставная система без особенностей. Дыхание через нос: свободное. Число дыханий 16 в мин. SpO2 98%. При аускультации выслушивается жесткое дыхание, сухие хрипы с обеих сторон. Область сердца и крупных сосудов: не изменена. Тоны: приглушенные. Пульс 76 в мин, правильный. АД D=S 130/70 мм рт. ст. Живот участвует в акте дыхания мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Область почек при пальпации: безболезненная. Стул, диурез в норме.

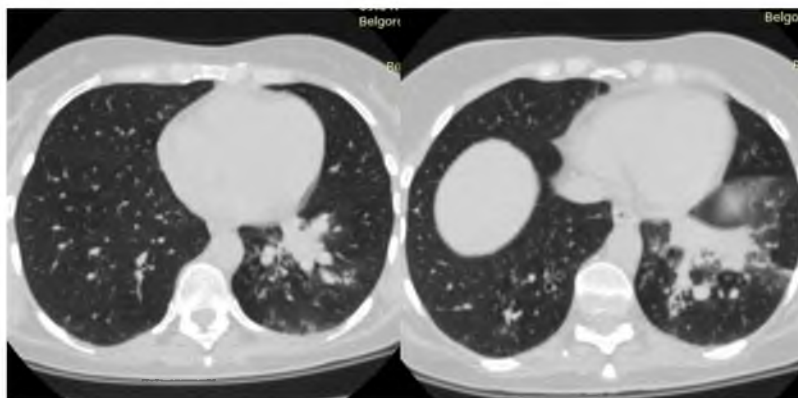


Рис. 4. Компьютерная томография легких: инфильтративные изменения нижней доли левого легкого с формированием бронхоэктазов

Fig. 4. Computed tomography of the lungs: infiltrative changes in the lower lobe of the left lung with the formation of bronchiectasis

В клиническом анализе крови определялись нормоцитоз с эозинофилией 13.4%; высокий уровень специфического IgE к *Aspergillus fumigatus* 5.2 МЕ/мл и IgE общего 457 МЕ/мл. Проводилась дифференциальная диагностика возможного системного заболевания соединительной ткани (антинуклеарный фактор методом непрямой иммунофлуоресценции, антинуклеарные антитела методом иммуноферментного анализа, С-реактивный белок, антитела к цитрулированому пептиду в пределах нормы). Была осмотрена ревматологом.

Клиника бронхиальной астмы, высокие титры общего и специфического IgE к *Aspergillus*, наличие бронхоэктазов и инфильтрации легочной ткани явились достаточным основанием для констатации аллергического бронхолегочного аспергиллеза.

Проводилась терапия ингаляционными и системными кортикостероидами. Отмечалась положительная динамика: купировались приступы бронхообструкции, регрессировали изменения легочной ткани (рис. 5).

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.

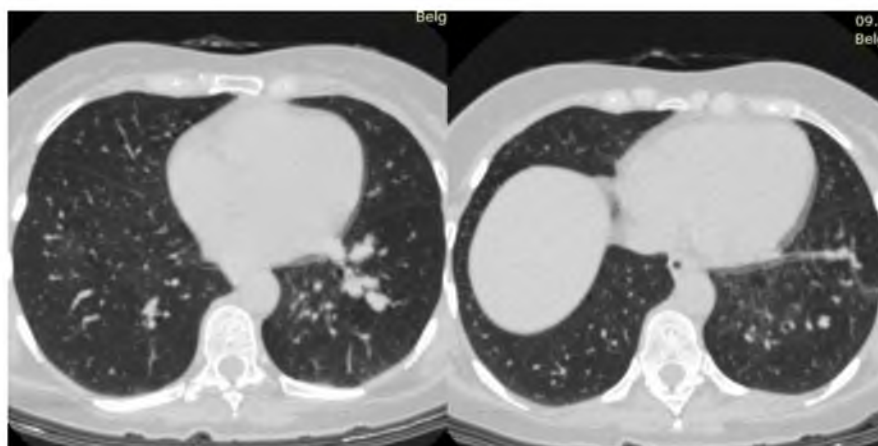


Рис. 5. Компьютерная томография легких: инфильтративные изменения нижней доли левого легкого регрессировали, отмечается частичное восстановление пневмотизации бронхоэктазов нижней доли левого легкого

Fig. 5. Computed tomography of the lungs: infiltrative changes in the lower lobe of the left lung regressed, there is a partial recovery of pneumotization of bronchiectasis in lower lobe of the left lung

Данные клинические случаи призваны повысить бдительность клиницистов в отношении бронхо-легочных проявлений аспергиллеза, который в соответствующих группах риска не является казуистикой.

Список литературы

References

1. Али-риза А.Э., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Терскова Т.В., Терещенко С.Ю. 2013. Двусторонняя субтотальная инфильтрация легких у пациента 11 лет с летальным исходом. Практическая пульмонология, 4: 65–68
1. Ali-Riza A.Je., Chernjaev A.L., Samsonova M.V., Terskova T.V., Tereshhenko S.Ju. 2013. Dvustoronnjaja subtotal'naja infil'tracija legkih u pacienta 11 let s letal'nyim ishodom [Bilateral subtotal infiltration of the lungs in patients 11 years with fatal outcome]. Prakticheskaja pul'monologija, 4: 65–68. (in Russian)
2. Белов Б.С., Насонов Е.Л. 2010. Оппортунистические инфекции в ревматологии: status Praesens. РМЖ, 27: 1649
2. Belov B.S., Nasonov E.L. 2010. Opportunistic infections in rheumatology: status Praesens [Opportunistic infections in rheumatology: status Praesens]. RMZh, 27: 1649. (in Russian)
3. Драгун Г.В., Сохар С.А., Бондарева О.А., Рубанов Л.Н. 2014. Первичный инвазивный аспергиллез кожи. Проблемы здоровья и экологии, 42 (4): 143–147
3. Dragun G.V., Sohar S.A., Bondareva O.A., Rubanov L.N. 2014. Pervichnyj invazivnyj aspergillez kozi [Primary invasive aspergillosis of the skin]. Problemy zdorov'ja i jekologii, 42 (4): 143–147. (in Russian)
4. Каминский Ю.В., Тимошенко В.С., Полушин О.Г., Колесников В.И. 2007. Инвазивные и генерализованные микозы. ТМЖ. 30 (4): 50–53.
4. Kaminskij Ju.V., Timoshenko V.S., Polushin O.G., Kolesnikov V.I. 2007. Invazivnye i generalizovannye mikozy [Invasive and generalized fungal infections]. TMZh, 30 (4): 50–53. (in Russian)
5. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. 2011. Микотические поражения ЛОР органов. Лечебное дело, 3: 10–16.
5. Krijukov A.I., Kunel'skaja V.Ja., Shadrin G.B. 2011. Mikoticheskie porazhenija LOR organov [Mycotic lesions in ENT organs]. Lechebnoe delo, 3: 10–16. (in Russian)
6. Масчан А.А. и соавт. 2008. Методические рекомендации. Лечение аспергиллеза: обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням. Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия, 10 (2): 133–170.
6. Maschan A.A. i soavt. 2008. Metodicheskie rekomendacii. Lechenie aspergilleza: obzor rekomendacij amerikanskogo obshhestva po infekcionnym boleznjam. [Treatment of aspergillosis: a review of the recommendations of the American Society for Infectious Diseases]. Klinicheskaja mikrobiologija antimikrobnaja himioterapija, 10 (2): 133–170. (in Russian)
7. Пересада Л.А. 2005. Инвазивный легочной аспергиллез – случай из практики. Украинский пульмонологический журнал, 1: 23–37.
7. Peresada L.A. 2005. Invazivnyj legochnoj aspergillez – sluchaj iz praktiki. [Invasive pulmonary aspergillosis - case report]. Ukrainskij pul'monologicheskij zhurnal, 1: 23–37. (in Russian)
8. Фещенко Ю.И., Рекалова О.М., Кузовкова С.Д. 2007. Морфологические предпосылки для фунгальной инвазии в легкие и ее влияние на течение неспецифических заболеваний легких у больных. Украинский пульмонологический журнал, 1: 17–21.
8. Feshhenko Ju.I., Rekalova O.M., Kuzovkova S.D. 2007. Morfologicheskie predposylki dlja fungal'noj invazii v legkie i ee vlijanie na techenie nespecificheskih zabolevanij legkih u bol'nyh. [Morphological preconditions for fungal invasion into the lungs and its influence on the course of patients with non-specific pulmonary disease]. Ukrainskij pul'monologicheskij zhurnal, 1: 17–21. (in Russian)
9. Царев С.В. 2015. Аллергия к грибам: особенности клинических проявлений и диагностики. Астма и аллергия, 3: 3–6.
9. Carev S.V. 2015. Allergija k gribam: osobennosti klinicheskikh projavlenij i diagnostiki. [Allergy to fungus: clinical manifestations and diagnostics]. Astma i allergija, 3: 3–6. (in Russian)
10. Царев С.В. 2010. Значение аллергии к грибам микромицетам в клинической практике. Росс. аллергол. Журн, 4:11–31.
10. Carev S.V. 2010. Znachenie allergii k gribam mikromicetam v klinicheskoij praktike. [The value of allergy to micromycetes in clinical practice]. Ross. allergol. zhurn, 4:11–31. (in Russian)
11. Шмелев Е.И. 2004. Легочные эозинофилии. Практическая пульмонология, 4: 3–8.
11. Shmelev E.I. 2004. Legochnye jeozinofilii [Pulmonary eosinophilia]. Prakticheskaja pul'monologija, 4: 3–8. (in Russian)
12. Kim S.Y., Lee K.S., Han J., Ki J., Kim T.S., Choo S.W., Kim S.J. 2000. Semiinvasive pulmonary aspergillosis: CT and pathologic findings in six patients. American Journal of Roentgenology, 174 (3): 795–798.
13. Van Deventer S.J.H., D'haens G., van Deventer S., van Hogezaand R., Targan S.R., Hanauer S.B., Mehrad B. 2001. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. N Engl J Med, 344: 1099–1100.