



І.В. Лискіна¹, Е.М. Рекалова¹, О.Д. Николаєва²,
В.П. Сильченко², Л.М. Загаба¹, Н.Н. Мусієнко¹

¹ ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

² Національна медична академія післядипломного
освіти імені П.Л. Шупика МЗ України, Київ

Гистологически подтвержденный аспергиллез легких у больных с легкой и умеренной иммуносупрессией

В статье подробно описаны формы поражения легких аспергиллами, широко распространенными в природе грибами, которые могут быть сапрофитами в отношении человеческого организма или вызывать тяжелые разнообразные по клинико-анатомическим проявлениям поражения легких. Представлен обзор современных классификаций аспергиллеза легких, а также клинико-рентгенологические характеристики отдельных форм инфекционного поражения. Кроме того, обобщены данные о диагностике этой инфекции с учетом форм поражения, причины диагностических проблем. В частности, значение имеют фоновая патология и состояние иммунитета в качестве предпосылок развития аспергиллезной инфекции. Приведены результаты анализа 19 случаев аспергиллеза легких, верифицированного по гистологическому исследованию. Подробно изучены фоновые заболевания и/или состояния, послужившие базисом развития аспергиллеза легких, уровень иммуносупрессии, клиническая картина заболевания.

Ключевые слова

Легочный аспергиллез, формы поражения, диагностика, легкая и умеренная иммуносупрессия.

Частота случаев легочного аспергиллеза в последние годы неуклонно увеличивается в связи с ростом количества лиц с выраженной иммуносупрессией (при лечении онко- и гематологических больных, трансплантации органов, аутоиммунных заболеваниях, при ВИЧ-инфекции, хронической гранулематозной болезни и др.), а также улучшения осведомленности клиницистов о грибковой патологии, ее формах и усовершенствовании методов выявления микробиоты. Однако и среди лиц без признаков тяжелой иммуносупрессии, в частности при туберкулезе легких, хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), бронхоэктазах, также наблюдается возрастание количества случаев грибкового поражения легких [9, 26, 30].

Аспергиллы являются широко распространенным в природе микробиотом, включающим несколько сот отдельных его видов и предназна-

ченным эволюцией для утилизации органических «отходов» жизни. Только небольшая часть видов патогенны для человека. Именно вид *Aspergillus fumigatus* определяется в 80–90 % случаев легочного аспергиллеза.

Проявления аспергиллеза разнообразны, что обуславливает разнообразие его классификаций.

Американские и европейские специалисты считают целесообразным руководствоваться выделением трех основных клинических вариантов течения аспергиллеза, патогенез которых непосредственно связан с особенностями иммунного ответа больного. Это *инвазивный аспергиллез* (наблюдается у лиц с тяжелой иммуносупрессией), *хронические (в том числе сапрофитные)* формы аспергиллеза (у лиц с легкой/умеренной иммуносупрессией или без нарушений иммунитета, в частности при нарушении архитектоники легких) и *аллергические формы аспергиллеза* (чаще при муковисцидозе и бронхиальной астме) [22, 24, 30].

Инвазивный аспергиллез (клиническое понятие) у больных с тяжелой иммуносупрессией может протекать в форме инвазивного легочного аспергиллеза, синусита, трахеобронхита, диссеминированной формы с поражением одного или нескольких органов (экстрапульмональный — центральной нервной системы, сердца, костей, суставов, глаз, кожи, с перитонитом). Эта патология угрожает жизни и, как правило, связана с тяжелым состоянием больного и необходимостью в интенсивной терапии [13, 22, 25]. Разработаны критерии диагностики данного состояния при других заболеваниях у больных, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, в том числе при ХОЗЛ [9].

Аллергические варианты аспергиллеза проявляются в виде аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), аллергического аспергиллезного риносинусита. АБЛА чаще развивается у больных при муковисцидозе и бронхиальной астме, что сопровождается изменениями в клинической картине заболевания (усиление или появление новых респираторных симптомов) [7, 22]. И при АБЛА, и при риносинусите предполагается наличие аспергиллезной колонизации/инвазии слизистой оболочки дыхательных путей (бронхов, гайморовых пазух) с развитием реакций гиперчувствительности на фоне преобладающей активности Т-хелперных реакций II типа.

Среди **хронических (и сапрофитных) форм** аспергиллеза в последней редакции европейского руководства по аспергиллезу рассматривают понятия подострого (ранее — «хронического некротизирующего») аспергиллеза легких, наблюдающегося обычно у пациентов с «мягкой» иммуносупрессией (с уровнем смертности до 20—50 %) [21] и длительностью грибковой инвазии менее 3 мес, и собственно хронического аспергиллеза легких — у лиц без серьезной иммуносупрессии с длительностью течения ≥ 3 мес [30].

Подострый инвазивный аспергиллез (или хронический некротизирующий легочный аспергиллез, хронический полуинвазивный аспергиллез) возникает обычно на фоне незначительной иммуносупрессии и протекает с признаками острого воспаления и разнообразными рентгенологическими изменениями в легких, включающими образование полостей, узелков, прогрессирующей консолидации легочной ткани, с формированием так называемых абсцессов. Диагностика основывается на комбинации признаков: отрицательной динамике клинико-рентгенологических симптомов, прямых доказательствах инфекции *Aspergillus* или иммунологическо-

го ответа на *Aspergillus spp.*, исключении альтернативных диагнозов. Длительность заболевания составляет 1—3 мес [12, 20].

Собственно хронический легочный аспергиллез рассматривают в случаях наличия у пациента длительно существующих (более 3 мес) фиброзных патологических структур, с или без некротических фокусов или полостей и определяется как вяло протекающее деструктивное заболевание легких, обычно осложняющее другие легочные состояния у пациентов без или с легким иммунодефицитом [16]. Включает четыре формы: хронический кавитарный легочный аспергиллез, который без лечения может прогрессировать до хронического фиброзирующего, а также нодулярный с аспергиллезными узелками («*Aspergillus nodule*») и одиночную аспергиллому. Аспергилломы, хронический кавитарный легочный аспергиллез, а также некоторые формы трахеобронхита относят к сапрофитным, или колонизирующим, формам аспергиллеза, не требующим специального лечения (кроме пациентов с иммуносупрессией) [24].

Хронический кавитарный легочный аспергиллез характеризуется наличием одной или нескольких полостей в легких (тонко- или толстостенных) с возможным содержанием одной или нескольких аспергиллом или неформленного внутрибронхиального содержимого (слизи, фибрина, клеточного детрита) с серологическим или микробиологическим подтверждением *Aspergillus spp.* и наличием легочных или системных симптомов, а также очевидным прогрессированием клинико-рентгенологических изменений (новые полости, увеличение перикавитарных инфильтратов или фиброза) минимум в течение 3 мес наблюдения [16].

Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез диагностируют при выраженной фиброзной перестройке минимум двух долей легкого, осложняющей кавитарный аспергиллез, что приводит к утрате функций легкого. Также значительный фиброз одной доли с наличием в ней полости относят к хроническому кавитарному аспергиллезу. Обычно фиброз характеризуется уплотнением ткани, иногда — вокруг больших полостей.

Понятие **узелкового (нодулярного)** аспергиллеза сформировано относительно недавно и включает редкие формы хронического аспергиллеза в виде узелков разных размеров и количества [23]. Узелковые формы аспергиллеза описаны и для подострой формы.

Аспергиллому рассматривают как сапрофитную аспергиллезную инфекцию в результате колонизации аспергиллами ранее сформировавшейся полости в легком или бронхоэктаза.

Собственно аспергиллома представляет собою шаровидное образование — конгломерат из гифов гриба, клеток воспалительного ряда, слизи, клеточного детрита, причем без признаков инвазии гриба в окружающие ткани. Достаточно часто «грибной шар» двигается в полости, изменяя месторасположение. Степень заполненности аспергилломой полости варьирует, что отражается в рентгенологических признаках от «псевдоопухоли» до определения только структуры каверны. Ключевым элементом диагностики является выявление симптома «воздушного полумесяца». Для этого более эффективно выполнение КТ в сравнении с традиционной рентгенографией. Кроме того, отсутствие «грибного шара» в полости не исключает аспергиллезную инфекцию, которая на ранних этапах развития может выявляться в виде изолированного утолщения стенки полости [10, 11, 15, 22].

Диагноз аспергиллезного трахеобронхита основывается на данных бронхоскопии и микробиологического и/или иммунологического выявления аспергилл в мокроте. Диагноз простого трахеобронхита (с колонизацией аспергилл) устанавливают только при воспалении слизистой оболочки и изменениях характера слизи; инвазивный трахеобронхит (морфологическое понятие, с инвазией гифов гриба в стенку бронха) — на основании выявления изъязвлений и псевдомембранозных структур [6, 8].

При этом оценка выраженности иммуносупрессии не имеет четких определений и связана с оценкой факторов риска заболевания, которые можно разделить на следующие: 1) снижение иммунитета: тяжелая и умеренная иммуносупрессия (включая длительную нейтропению, аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, трансплантацию органов, ВИЧ-инфекцию, химиотерапию, длительное применение глюкокортикоидов, некомпенсированный сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность, наследственные или приобретенные иммунодефициты); 2) ряд заболеваний легких с нарушением архитектоники (кистозный фиброз, туберкулез, саркоидоз, ХОЗЛ); 3) факторы, которые могут способствовать колонизации грибами (широкое применение ингаляционных кортикостероидов, противомикробных препаратов, химиотерапии, иммунодепрессантов и др.) [7, 11, 21, 27].

Существуют и другие точки зрения относительно классификации аспергиллеза. Так, С. Godet и соавт. [16] в понятие хронического аспергиллеза легких считают целесообразным включать три формы: 1) простую аспергиллому; 2) симптоматическую осложненную аспергил-

лому и медленно прогрессирующий хронический некротизирующий легочный аспергиллез (с длительностью процесса > 3 мес), как правило, наблюдающийся у пациентов с предшествующей патологией бронхо-легочной системы, в основном с наличием ранее возникшей одной или нескольких полостей в легких и с/без внутриполостной аспергилломы; 3) подострый инвазивный легочный аспергиллез — быстро прогрессирующий процесс длительностью менее 3 мес.

К. Izumikawa [18] предлагает использовать термин «хронический прогрессирующий легочный аспергиллез» для обозначения клинического синдрома, объединяющего хронический некротизирующий и хронический кавитарный легочный аспергиллез (с трансформацией через 3 мес одной формы в другую), что упрощает терминологию для врачей.

В Украине и странах постсоветского пространства распространена классификация аспергиллеза, основанная на выделении четырех его клинических вариантов, возникновение которых определяется состоянием иммунной системы больного: инвазивный аспергиллез, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллома, аллергический бронхолегочный аспергиллез [1, 3]. В ней к хроническому некротизирующему аспергиллезу отнесены подострая и другие хронические формы аспергиллеза.

Морфологически при всех формах аспергиллеза (за исключением АБЛА) обнаруживают инвазию аспергилл в ткани бронхолегочной системы.

Описаны случаи «перекреста» основных форм легочного аспергиллеза, например: аллергический бронхолегочный аспергиллез и аспергиллома; аспергиллезный трахеобронхит на фоне хронического полуинвазивного аспергиллеза [10, 29]. АБЛА может со временем осложниться развитием инвазивных форм аспергиллеза на фоне длительной кортикостероидной терапии.

Диагностика разных форм аспергиллеза часто сложна и основывается, в первую очередь, на клинических данных и результатах компьютерной томографии легких. Поэтому диагноз аспергиллеза (включая потенциально смертельные инвазивные формы) часто устанавливают посмертно [14].

Нет единого лабораторного теста, на основании которого устанавливали бы этот диагноз (помимо гистоморфологического), но для точного диагноза требуются прямые или косвенные доказательства наличия *Aspergillus spp.* [12].

Выявление *Aspergillus spp.* в мокроте (микроскопически, микробиологически и/или на основании выявления в мокроте галактоманнана аспергилл) часто наблюдается не только при инвазии, но и при колонизации дыхательных

путей микромицетами. Поэтому полученный результат не является однозначным (чувствительность микробиологического метода 50–80 %, специфичность не установлена) [5, 12, 13]. Более информативным для диагностики аспергиллеза нижних дыхательных путей считается исследование бронхоальвеолярного смыва (БАС).

Исследование сывороточного галактоманна аспергилл в крови эффективно в основном у больных с тяжелой иммуносупрессией и чаще дает отрицательный результат у больных при отсутствии таковой. Чувствительность сывороточного галактоманна при инвазивном аспергиллезе составляет 23–67 %, специфичность — 63 %; в БАС соответственно 77–86 и 77 %, что обуславливает преимущества использования БАС при диагностике аспергиллеза [12, 16].

Высокий уровень противоаспергиллезных IgG-антител в крови больного часто дает возможность дифференцировать инвазию от колонизации микромицетами дыхательных путей больного (при колонизации тест отрицателен). Тест положителен преимущественно у больных с хроническим и аллергическим аспергиллезом (без выраженной иммуносупрессии). Чувствительность метода — до 96 %, специфичность — до 98 %. При этом следует помнить, что антитела к *A. fumigatus* обнаруживают в сыворотке 50 % здоровых людей, постоянно контактирующих с микромицетом.

Наиболее точным методом диагностики является гистологическое выявление гриба в образце ткани пораженного органа при окрашивании как гематоксилином и эозином, так и по методу Гомори—Гроккота, особенно в сочетании с иммунохроматографическим методом с использованием противоаспергиллезных антител. Имеются исследования, показавшие чувствительность *A. fumigatus*-специфичной и пан-фунгальной ПЦР соответственно 85 и 100 % [13, 21].

В ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (НИФП) при гистоморфологическом исследовании был верифицирован аспергиллез легких у пациентов, находившихся в удовлетворительном состоянии, проходивших диагностику и/или лечение в различных отделениях клиники.

Цель работы — ретроспективное изучение нозологических и клинических характеристик больных с гистологически верифицированным аспергиллезом нижних дыхательных путей без признаков тяжелой иммуносупрессии.

Материалы и методы

За период 2015–2017 гг. в клиниках НИФП был установлен диагноз различных форм аспер-

гиллеза легких с гистологической верификацией у 19 больных. Выполнено гистоморфологическое исследование образцов бронхолегочной ткани, полученной при оперативном вмешательстве в связи с основным заболеванием (10 больных), при видеоторакоскопической диагностической биопсии легких, плевры (3 больных) или во время биопсии (стенки бронха, трансбронхиальной) при бронхологическом обследовании (6 больных).

Во всех 19 случаях больные пребывали в удовлетворительном состоянии, с различными бронхолегочными заболеваниями, их средний возраст составил $(47,3 \pm 3,6)$ года (от 17 до 71 года). Мужчин было 12 (63 %). ВИЧ-негативных было 17 человек, 1 больной — ВИЧ-позитивный, 1 пациент — с неустановленным ВИЧ-статусом.

Кусочки легких, отобранные для гистологического исследования, обрабатывали в соответствии с общепринятой методикой [3]. Для обзорного исследования проводили окраску препаратов гематоксилином и эозином. Для дополнительной верификации микромицетов в тканях легких проводили окраску гистологических препаратов по Гомори [4].

В препаратах бронхолегочной ткани микроскопически, при обоих методах окраски гистологических образцов, достаточно легко определялись характерные гифы аспергилл, которые часто демонстрируют ветвление под углом 45° [15].

Результаты и обсуждение

Состояние всех пациентов было удовлетворительным, без признаков тяжелой иммуносупрессии. Предварительные диагнозы у них были следующие: аспергиллез легких (включая аспергиллому) — 7 (37 %), туберкулез легких, включая фиброзно-кавернозный, — 6 (32 %), новообразование — 2 (11 %), затяжной бронхит — 1 (5 %), киста легкого — 1 (5 %), бронхоэктатическая болезнь — 1 (5 %), эндометриоз легких — 1 (5 %) больной.

Предварительное лабораторное обследование на аспергиллезную инфекцию проведено 6 больным с подозрением на аспергиллез. В посеве мокроты аспергиллы выявлены у 2 больных с хроническим кавитарным аспергиллезом (в одном случае, при подострой форме, не выявлены); галактоманн аспергилл в мокроте — у 2 больных (1 — с хроническим кавитарным аспергиллезом, 1 — при подостром аспергиллезе); галактоманн в крови — у 1 больного с хроническим кавитарным аспергиллезом, осложненным плевритом; иммуноглобулины G к аспергиллам — у 1 пациента с подострой формой аспергиллеза.

У 12 больных (63 %) аспергиллезный процесс определялся в верхней доле легкого (из них у

Таблица 1. Фоновые легочные заболевания и кровохарканье у больных с разными формами гистологически подтвержденного аспергиллеза легких (n = 19)

Фоновые заболевания и симптомы	Активный туберкулез	Посттуберкулезные изменения	Бронхоэктазы, кисты	Новообразования	Нет фоновых легочных заболеваний	Всего		Кровохарканье
						Абс.	%	
Подострый	1 ^{*1}	—	3 ^{*6,70}	—	2	6	32	2
Хронический	1 ^{*2}	1 ⁰	1	—	—	3	16	1
Аспергиллома	1	3 ^{*2-5}	1	—	—	5	26	3
Трахеобронхит	(1) [#]	—	—	4	1 [■]	5	26	4
Всего, абс.	4	4	5	4	3			10
Всего, %	21	21	26	21	16			52
ВСЕГО						19	100	

Примечание. [#]У 1 больного с новообразованием легкого выявлен активный туберкулез легких; ^{*}второе сопутствующее заболевание: ¹гепатит В + С; ²ХОЗЛ; ³сахарный диабет; ⁴сифилис; ⁵болезнь Бехтерева; ⁶ревматоидный артрит на фоне приема глюкокортикоидов; ⁷при миастении; ⁰выявлена ВИЧ-инфекция; [■]осложнение аспергиллеза (аспергиллезный плеврит).

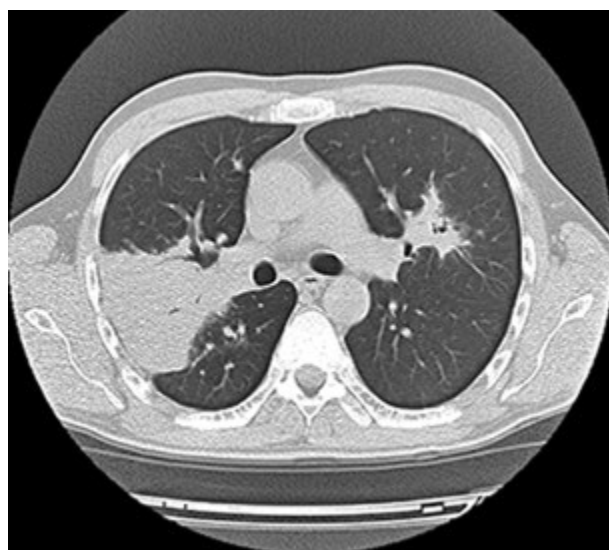


Рис. 1. КТ-изображение двустороннего аспергиллезного поражения легких при подостром аспергиллезе

8 — справа), у 5 (26 %) — в нижней доле легкого (из них у 4 — справа), у 2 (11 %) больных диагностировано двустороннее поражение. В целом можно отметить, что аспергиллез чаще (в 63 %) возникал в верхних зонах легких.

На основании клинико-рентгенологических и морфологических данных выставлены диагнозы (табл. 1):

- подострый аспергиллез — 6 (32 %) больных (рис. 1, 2А, Б);
- аспергиллома — 5 (26 %) больных (рис. 3, 4);
- хронический кавитарный аспергиллез — 3 (16 %) больных (рис. 5);
- аспергиллезный плеврит — 2 (11 %) больных (как осложнение хронического и подострого аспергиллеза);
- аспергиллезный трахеобронхит — 5 (26 %) больных (у 4 он сочетался с новообразованием

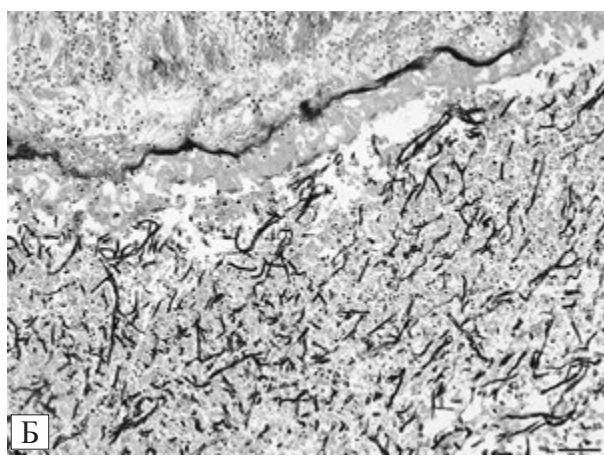
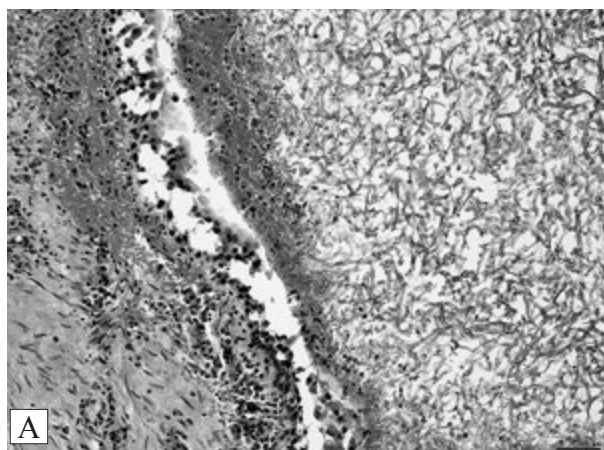


Рис. 2. Гифы аспергилла в полости (бронхоэктазе) легкого при подостром аспергиллезе легкого (правая половина микрофотографии)

А — окраска гематоксилином и эозином; Б — окраска по Гомори для идентификации грибковых структур (коричневая окраска гифов гриба). × 100.

легкого, у 1 пациента при ВИЧ инфекции) (рис. 6).

Фоновые легочные заболевания наблюдались у 16 (84 %) больных, часто в сочетании с нелегочными фоновыми заболеваниями (см. табл. 1):

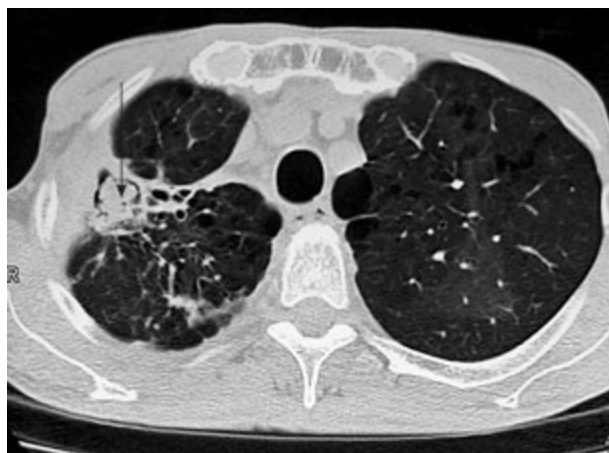


Рис. 3. КТ-изображение аспергилломы легкого у больного с остаточными посттуберкулезными изменениями легкого

Типичный вид «грибного шара» с симптомом полумесяца (стрелка).

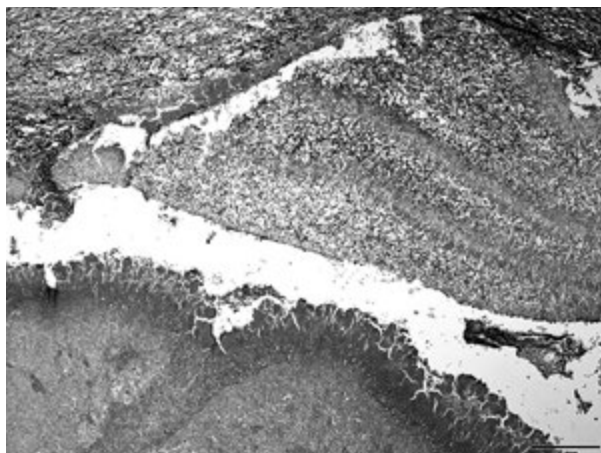


Рис. 4. Вид «грибного шара» — мицетомы (аспергилломы) при малом увеличении у больного в кисте легкого с посттуберкулезными изменениями легочной ткани

Хорошо представлена типичная слоистость этой структуры, так называемый феномен Splendore—Hoeppli. Окраска гематоксилином и эозином, × 40.



Рис. 5. КТ-изображение аспергиллезного поражения легкого у больного с хроническим кавитарным аспергиллезом легкого (после удаления верхней доли правого легкого в прошлом в связи с туберкулезом), осложненным аспергиллезным плевритом

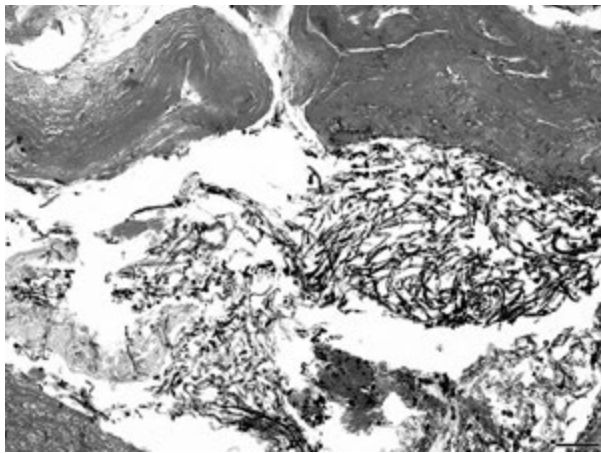


Рис. 6. Среди скоплений крови и фибрина, клеточного детрита у больного с аспергиллезным трахеобронхитом (на фоне опухоли легкого) в стенке и просвете бронха определяются многочисленные гифы аспергилл

Окраска гематоксилином и эозином, × 100.

- активный туберкулез легких — у 4 (21 %) больных (у 1 — плюс ХОЗЛ, у 1 — плюс рак легкого, у 1 — плюс гепатит В и С);
- у 4 (21 %) были посттуберкулезные изменения в легких (у 1 — плюс сифилис, у 1 — плюс ХОЗЛ и сахарный диабет и у 1 — плюс болезнь Бехтерева);
- у 5 (26 %) больных с локальными бронхоэктазами, кистами (у 2 — возможно, врожденные?, у 1 — с ревматоидным артритом, у 1 — поствоспалительные изменения после пневмонии и у 1 — после лучевой терапии по поводу тимомы);
- у 3 (16 %) больных — фоновые аутоиммунные заболевания (у 1 — болезнь Бехтерева с посттуберкулезными изменениями, у 2 — ревматоидный артрит с длительной глюкокортикоид-

ной терапией и у 1 — миастения с постлучевым пневмофиброзом в легком и глюкокортикоидной терапией);

- у 4 (21 %) больных — злокачественная опухоль легких (у 1 на фоне активного туберкулеза);
- у 1 (5 %) пациента без нарушения морфологии легких с аспергиллезным бронхитом выявлена ВИЧ-инфекция.

То есть туберкулез (перенесенный в прошлом или на момент пребывания в клинике) был у 8 (42 %) пациентов. ХОЗЛ выявлено у 2 (11 %) больных, в сочетании с туберкулезом или посттуберкулезными изменениями. Аспергиллезный трахеобронхит в 80 % случаев (у 4 из 5 больных) диагностировали при злокачественных опухолях легкого.

Таблица 2. Частота фоновых заболеваний, предрасполагающих к микозу, у больных с гистологически подтвержденным аспергиллезом легких (n = 19)

Фоновые заболевания	Одно фоновое легочное заболевание	Два фоновых легочных заболевания	Нарушения структуры легких	Наличие кист, бронхоэктазов	Фоновые внелегочные заболевания	Отсутствие доказательств иммуносупрессии
Подострый	—	—	4	4	3	3
Хронический	—	1	3	3	-	1
Аспергиллома	1	1	5	5	3	1
Трахеобронхит	3	1	4	—	1	—
Всего, n (%)	4 (21)	3 (16)	16 (84)	12 (63)	7 (37)	5 (26)

Одно фоновое легочное заболевание, сопровождавшееся иммуносупрессией легкой/средней степени, наблюдалось у 4 (21 %) больных (у 1 — активный туберкулез, у 3 — опухоль) (табл. 2). У 3 (16 %) больных выявлено сочетание двух предрасполагающих легочных патологий (туберкулез и ХОЗЛ, туберкулез и опухоль). Выявленные коморбидные состояния объясняют причины трудной диагностики аспергиллеза, в частности при активном туберкулезе легких, когда клинические симптомы заболеваний очень сходны. Фоновые нелегочные заболевания, способствующие иммуносупрессии (гепатит В + С, сахарный диабет, сифилис, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит на фоне приема глюкокортикоидов, миастения, ВИЧ-инфекция), диагностированы у 7 (37 %) больных.

В целом предрасполагающим фактором возникновения аспергиллеза были структурные изменения в легких, наблюдавшиеся в 84 % случаев, в первую очередь (63 %) — полостные образования (кисты, бронхоэктазы).

Не выявлено клинических признаков нарушения иммунитета только у 2 (11 %) больных с врожденными (?) бронхоэктазами и без фоновых нелегочных заболеваний. Еще у 2 (11 %) больных с подострым аспергиллезом и без нарушений легочной архитектоники, вероятно, была неустановленная иммуносупрессия, поскольку 1 больной в прошлом проходил службу на подлодке, где мог получить дозу облучения, и 1 больной был с неопределенным ВИЧ-статусом (подозрителен на ВИЧ-инфекцию). Также еще у 1 (5 %) пациентки с подострым аспергиллезом на фоне поствоспалительных изменений после пневмонии в анамнезе с детства наблюдались частые пневмонии и бронхиты, что могло быть признаком легкой формы врожденного иммунодефицита.

Таким образом, легкая/умеренная иммуносупрессия определялась как минимум у 14 (74 %) больных.

Кровохарканье различной степени наблюдалось у 10 (53 %) пациентов при всех формах

аспергиллеза (см. табл. 1). Другие симптомы были общими как для аспергиллеза, так и для фоновых легочных заболеваний: кашель отмечали 14 (74 %) больных, слабость — 12 (63 %), одышку — 9 (47 %), повышение температуры тела (37,2 — 37,4 °С, у одного пациента — до 38 °С) — у 7 (37 %), боль в грудной клетке — 5 (26 %), снижение массы тела — 3 (16 %), ночную потливость — 3 (16 %), артралгии — 1 (5 %).

Полученные результаты согласуются с данными литературных источников о развитии аспергиллеза легких у больных с легкой/умеренной иммуносупрессией, в основном на фоне анатомических нарушений легких (полости в легком в виде кист, бронхоэктазы) [28]. При этом туберкулез легких является наиболее распространенным заболеванием легких с остаточными легочными полостями (30—81 %), в которых вегетируют микромицеты [19, 28]. В Европе на фоне низкого уровня заболеваемости туберкулезом наиболее частой причиной хронического аспергиллеза легких у иммунокомпетентных больных является ХОЗЛ, характеризующаяся наличием эмфиземы и бронхоэктазов. Так, в Германии 40 % пациентов с хроническим аспергиллезом составляют больные ХОЗЛ, и выявляют этих больных в основном на основании КТ легких, при подтверждении результатов анализа мокроты на грибы, позитивных серологических тестов на аспергиллез [9, 17, 26].

Таким образом, аспергиллез у больных фтизиопульмонологического профиля без выраженных нарушений иммунитета наблюдается нередко и имеет разнообразные клинические проявления. Диагностика патологии часто вызывает большие затруднения в связи как с наличием фоновой патологии, так и собственно с возможностями её объективной верификации.

Выводы

1. Среди больных с аспергиллезом легких на фоне легкой/умеренной иммуносупрессии подострый аспергиллез выявлен в 32 % случаев,

аспергилломы — в 26 %, хронический кавитарный аспергиллез — у 16 %, аспергиллезный трахеобронхит — у 26 % больных.

2. Основой для развития аспергиллеза в подавляющем большинстве случаев является нарушение морфологической структуры легких (84 %), особенно — наличие кист, бронхоэктазов (63 %).

3. Иммуносупрессия у больных с аспергиллезом обусловлена фоновым заболеванием легких (туберкулезом и посттуберкулезными изменениями легких — у 42 % больных, у 16 % пациен-

тов — в сочетании с другим легочным заболеванием — ХОЗЛ, опухоль), а также фоновым нелегочным заболеванием — у 37 % больных (гепатит В, С, сахарный диабет, сифилис, аутоиммунные заболевания на фоне приема глюкокортикоидов, ВИЧ-инфекция).

4. Аспергиллезный трахеобронхит в 80 % случаев сопутствует злокачественным опухолям легкого.

5. Кровохарканье различной степени выраженности наблюдается у 53 % пациентов при всех формах аспергиллеза.

Конфликта интересов нет. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — И.В. Лискина; сбор материала — Л.М. Забаба, Н.Н. Мусиенко; обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста — И.В. Лискина, Е.М. Рекалова, О.Д. Николаева; В.П. Сильченко; редактирование текста — И.В. Лискина, Е.М. Рекалова, О.Д. Николаева.

Список литературы

1. Климко Н.Н., Васильева Н.В. Микозы легких: Пульмонология. Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 282—300.
2. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники — СПб: СпецЛит., 2010. — 95 с.
3. Очерки клинической пульмонологии / Под ред. В.К. Гаврисюка. — К.: ООО «Велес», 2016. — 336 с.
4. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов. — Ленинград: Медицина, 1973. — 240 с.
5. Albert R.K., Spiro S.G., J.R. Jett Clinical respiratory medicine. — 3rd ed. — Philadelphia, 2008, Mosby. — 1032 p.
6. Barberan J., Alcazar B., Malmierca E. et al. ASP Investigator Group. Repeated *Aspergillus* isolation in respiratory samples from non-immunocompromised patients not selected based on clinical diagnoses: colonisation or infection? // BMC Infectious Diseases. — 2012. — Vol. 12. — P. 295. doi: 10.1186/1471-2334-12-295.
7. Barberán J., García-Pérez F.-J., Villena V. et al. Development of *Aspergillus* in a cohort of non-neutropenic, non-transplant patients colonised by *Aspergillus* spp. // BMC Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 17. — P. 34. doi: 10.1186/s12879-016-2143-5.
8. Barberán J., Sánchez-Haya E., del Castillo D. et al. Investigator Group ASP. Report of 38 cases of tracheobronchitis in non-immunocompromised patients with dual isolation of *Aspergillus* in lower respiratory tract samples // Rev. Esp. Quimioter. — 2014. — Vol. 27. — P. 110—114. PMID: 24940892.
9. Bulpa P., Bihin B., Dimopoulos G. et al. Which algorithm diagnoses invasive pulmonary aspergillosis best in ICU patients with COPD? // Eur. Resp. J. — 2017. — Vol. 50: 1700532. doi: 10.1183/13993003.00532-2017.
10. Chabi M.L., Goracci A., Roche N. et al. Pulmonary aspergillosis // Diagnostic and Interventional Imaging. — 2015. — Vol. 96. — P. 435—442. http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2015.01.005.
11. Denning D.W. Commentary: unusual manifestations of aspergillosis // Thorax. — 1995. — Vol. 50. — P. 812—813. PMID: PMC474663.
12. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management // Eur. Resp. J. — 2016. — Vol. 47(1). — P. 45—68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
13. Desoubreux G., Bailly É., Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates and recommendations // Médecine et maladies infectieuses. — 2014. Vol. 44. — P. 89—101. http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.11.006.
14. EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis // Medical mycology: official publication of the International Society for Human and Animal Mycology. — 2011. — Vol. 50(5). — P. 538—42. doi: 10.3109/13693786.2011.630040.
15. Franquet T., Müller N.L., Giménez A. et al. Spectrum of Pulmonary Aspergillosis: Histologic, Clinical, and Radiologic Findings // RadioGraphics. — 2001. — Vol. 21. — P. 825—837. https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j03825.
16. Godet C., Philippe B., Laurent F., Cadranel J. Chronic Pulmonary Aspergillosis: An Update on Diagnosis and Treatment // Respiration. — 2014. — Vol. 88. — P. 162—74. doi: 10.1159/000362674.
17. Huang L., He H., Jin J., Zhan Q. Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/ MSG and ICU criteria // BMC Infect. Dis. — 2017. — Vol. 17(1). — p. 209. doi: 10.1186/s12879-017-2307-y.
18. Izumikawa K. Recent advances in chronic pulmonary aspergillosis // Respiratory investigation. — 2016. — Vol. 54. — P. 85—91. http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.10.003.
19. Jhun B.W., Jeon K., Eom J.S. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis // Med. Mycol. — 2013. — Vol. 51. — P. 811—817. doi: 10.3109/13693786.2013.806826.
20. Kim J.H., Lee H.L., Kim L. et al. Airway centered invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient: case report and literature review // J. Thorac. Dis. — 2016. — Vol. 8 (3). — P. E250—E254. doi: 10.21037/jtd.2016.02.23.
21. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis // Thorax. — 2015. — Vol. 70, N 3. — P. 270—277. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206291.
22. Kousha M., Tadi R., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical review // Eur. Respir. Rev. — 2011. — Vol. 20, N 121. — P. 156—174. doi:10.1183/09059180.00001011.
23. Muldoon E.G., Sharman A., Page I. et al. *Aspergillus* nodules; another presentation of Chronic Pulmonary Aspergillosis // BMC Pulm. Med. — 2016. — Vol. 16. — P. 123. doi: 10.1186/s12890-016-0276-3.
24. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. — 2016. — Vol. 63 (4). — P. e1—60. doi:10.1093/cid/ciw326.
25. Pauw B.D., Thomas J., Walsh J. 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 (12). — P. 1813—1821. doi: 10.1086/588660.
26. Salzer H.J.F., Heyckendorf J., Kalsdorf B. et al. Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the

- new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines // *Mycoses*.— 2017.— Vol. 60, N 2.— P. 136–142. doi: 10.1111/myc.12589.
27. Schweer K.E., Bangard C., Hekmat K., Cornely O.A. Chronic pulmonary aspergillosis // *Mycoses*.— 2014.— Vol. 57.— P. 257–270. doi: 10.1111/myc.12152.
 28. Smith N.L., Denning D.W. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma // *Eur. Respir. J.*— 2011.— Vol. 37.— P. 865–872. doi: 10.1183/09031936.00054810.
 29. Tunnicliffe G., Schomberg L., Walsh S. et al. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis // *Respiratory Medicine*.— 2013.— Vol. 107.— P. 1113–1123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.016>.
 30. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arian-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2018.— Vol. 24.— P. 1–38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.

I.V. Ліскіна¹, О.М. Рекалова¹, О.Д. Ніколаєва², В.П. Сільченко², Л.М. Загаба¹, Н.М. Мусієнко¹

¹ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Гістологічно підтверджений аспергільоз легень у хворих з легкою та помірною імуносупресією

У статті детально описано форми ураження легень аспергілами, поширеними у природі грибами, які можуть бути сапрофітами відносно організму людини або ж зумовлювати тяжкі різноманітні за клініко-анатомічними виявами ураження легень. Представлено огляд сучасних класифікацій аспергільозу легень, а також клініко-рентгенологічні характеристики окремих форм інфекційного захворювання. Окрім того, узагальнено відомості щодо діагностики цієї інфекції з урахуванням форм ураження, причини діагностичних труднощів. Зокрема, значення мають фонова патологія та стан імунітету як передумови розвитку аспергільозної інфекції. Наведено результати аналізу 19 випадків аспергільозу легень, верифікованого за результатами гістологічного дослідження. Ретельно проаналізовано фонові захворювання та/або стани, що слугували основою розвитку аспергільозу легень, рівень імуносупресії у пацієнтів, клінічну картину хвороби.

Ключові слова: легеневий аспергільоз, форми ураження, діагностика, легка та помірна імуносупресія.

I.V. Liskina¹, O.M. Rekalova¹, O.D. Nikolaeva², V.P. Sylchenko², L.M. Zagaba¹, N.M. Musienko¹

¹SSI «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Histologically confirmed pulmonary aspergillosis in patients with light and moderate immunosuppression

In the article a modern forms of pulmonary aspergillus infection are describes in detail, which are widely spread fungi in nature, and which can be saprophytes relatively to the human body or cause severe, diverse in clinical and anatomical manifestations, lesions of the human lungs. The review of modern classifications of pulmonary aspergillosis, as well as clinical and X-ray characteristics of individual forms of infectious lesions, is presented. In addition, data on the diagnostics of this infection are summarized, taking into account the forms of disease, the causes of the emerging diagnostic problems. In particular, the importance of background pathology and the state of immunity as prerequisites for the development of aspergillus infection is noted. The results of a personal analysis of 19 cases of pulmonary aspergillosis verified by histological examination are presented. Background diseases and/or conditions that served as the basis for the development of pulmonary aspergillosis, the level of immunosuppression of patients, and the clinical picture of the disease were studied in detail.

Key words: pulmonary aspergillosis, forms of disease, diagnostics, light and moderate immunosuppression.

Контактна інформація:

Ліскіна Ірина Валентинівна, д. мед. н., ст. наук. співр., зав. лабораторії патоморфології
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 275-55-11. E-mail: liskina@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 4 червня 2018 р.