

В. М. Рудиченко
СЛУЧАЙ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНОГО
ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

ВИПАДОК ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЬОЗУ У ХВОРОГО НА ХРОНИЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРУВАННЯ ЛЕГЕНЬ

В. М. Рудиченко

Резюме

Аспергіллез — найбільш поширений з мікозів легень, що викликається аеробними пліснявими грибами роду *Aspergillus*.

Розрізняють чотири клінічні форми аспергіллезу легень — інвазивний аспергіллез, хронічний некротизуючий аспергіллез, аспергілома та алергічний бронхолегеневий аспергіллез.

Інвазивний аспергіллез легень найчастіше розвивається у хворих на гострий лейкоз під час цитостатичної терапії, у реципієнтів алотрансплантантів кісткового мозку при розвитку реакції «трансплантат проти господаря», у пацієнтів з хронічною гранулематозною хворобою, а також у пацієнтів, які тривалий час отримують глюкокортикостероїди (ГКС) і імуносупресанти.

Останнім часом відзначено збільшення частоти інвазивного аспергіллезу легень у хворих без типових факторів ризику, наприклад, у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, які лікуються глюкокортикостероїдами. У статті представлено опис одного з таких випадків.

Ключові слова: інвазивний аспергіллез легень, хронічне обструктивне захворювання легень, глюкокортикостероїди.

Укр. пульмонол. журнал. 2019, № 2, С. 48–50.

Рудиченко Віталій Михайлович

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца
 Доцент кафедры общей практики (семейной медицины)*

Кандидат медицинских наук

13, бул. Тараса Шевченка, Киев, 01601

Тел.: +38 044 502-64-21; +380 97 278 63 73, rudichenko-vm@ukr.net

A CASE OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V. M. Rudichenko

Abstract

Aspergillosis is the one of most prevalent pulmonary mycoses, caused by mold fungi from *Aspergillus* genus.

Four clinical forms of pulmonary aspergillosis are distinguished: invasive aspergillosis, chronic necrotizing aspergillosis, aspergilloma and allergic broncho-pulmonary aspergillosis.

Invasive pulmonary aspergillosis often occurs in patients with acute leucosis during the course of cytostatic therapy, in recipients of allograft bone marrow transplants (host-versus-graft disease), in patients with chronic granulomatous disease, and in patients on long-term corticosteroid or immunosuppressive therapy.

The incidence of invasive aspergillosis in patients without typical risk factors, such as corticosteroid treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease, has increased in the last years. Current report presents one of such cases.

Key words: invasive pulmonary aspergillosis, chronic obstructive pulmonary disease, glucocorticosteroids.

Ukr. Pulmonol. J. 2019; 2: 48–50.

Vitalij M. Rudichenko

*National Medical University named after O.O. Bogomoletz
 Chair of general practice (family medicine)*

Associate professor

M.D., Ph.D.

Tel.: +38 044 502-64-21; +380 97 278 63 73, rudichenko-vm@ukr.net

Аспергіллез — наиболее распространенный из микозов легких [1, 2]. Возбудители — *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* и другие — распространены повсеместно. Они растут в почве, часто встречаются на строительных материалах, в системе вентиляции зданий, а также на некоторых пищевых продуктах, органических отбросах, гниющих растениях и др.

Различают четыре клинические формы аспергіллезу легких — инвазивный аспергіллез, хронический некротизирующий аспергіллез, аспергіллома и алергический бронхолегочный аспергіллез [3, 4]. Клинические формы различаются по патогенезу, проявлениям и прогнозу заболевания, они возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Клиническая форма и тяжесть течения заболевания определяются состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя [3, 5].

Инвазивный аспергіллез легких (ИАЛ)

Заболеваемость инвазивным аспергіллезом легких (ИАЛ) в экономически развитых странах составляет 12–34 случаев на 1 млн населения в год [2, 3].

Инфицирование обычно происходит в результате вдыхания конидий *Aspergillus spp.* От человека к человеку любые формы аспергіллезу не передаются.

Наиболее часто ИАЛ развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической терапии, у реципиентов аллотрансплантантов костного мозга при развитии реакции «трансплантат против хозяина», у пациентов с хронической гранулематозной болезнью, а также у пациентов, длительно получающих глюкокортикостероиды (ГКС) и иммуносупрессанты [6]. В последнее время отмечено увеличение частоты ИАЛ у больных без типичных факторов риска, например, в хирургических и терапевтических отделениях реанимации и интенсивной терапии, у пациентов с ХОЗЛ, принимающих ГКС [7], алкогольным гепатитом [8].

Наиболее частыми клиническими признаками ИАЛ являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела выше 38° С длительно — более 4 суток, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка. В 10–35 % случаев повышение температуры тела не отмечается. У больных с выраженной иммуносупрессией типичные проявления воспаления могут отсутствовать даже при угрожающей жизни инфекции. Нередко единственными проявлениями заболевания служат изменения при рентгенографии или компьютерной томографии легких [3, 9].

© В. М. Рудиченко, 2019

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-48-50

Основной метод выявления очагов поражения — компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, микробиологического подтверждения диагноза — микроскопия и посев респираторных субстратов, серологической диагностики — определение галактоманна в сыворотке крови [6, 9].

КТ является основным методом диагностики ИАЛ. Ранними КТ-признаками ИАЛ являются мелкие (< 2 см), связанные с сосудами округлые очаги, обычно расположенные субплеврально, изменения по типу «матового стекла», симптом «ореола», а также уплотнения треугольной формы, примыкающие основанием к плевре. По мере прогрессирования заболевания при КТ легких определяют поздние признаки: очаги деструкции, а также полости с содержимым и прослойкой воздуха (симптом «полумесяца» или «погремушки»). Признаки плеврита обычно выявляют редко [3, 9].

Характерный признак ИАЛ — выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Однако частота обнаружения *Aspergillus spp.* при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным ИАЛ составляет около 50 %, поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия у больного ИАЛ [3].

Важным методом ранней диагностики ИАЛ является определение антигена *Aspergillus* (галактоманна) в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность теста составляют 70–90 % [9].

Возбудители ИАЛ чувствительны к вориконазолу, позаконазолу, итраконазолу, амфотерицину В и каспифунгину, резистентны к флуконазолу и кетоконазолу. Вторичная резистентность развивается редко, описана при длительном применении итраконазола [3].

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также до завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 3 недели, обычно АФТ продолжают не менее 3 мес. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение [3, 9].

Без лечения ИАЛ практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 нед после начала заболевания. При проведении лечения летальность в настоящее время составляет 30–50 %. Более 80 % связанных с ИАЛ летальных исходов возникают в течение 3 мес после начала заболевания. Прогностически неблагоприятным является применение высоких доз ГК перед выявлением ИАЛ, а также сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала заболевания [4].

Клиническое наблюдение

Больной К., 83 лет, история болезни № 8875, поступил 17.04.2018 в Киевскую городскую клиническую больницу № 8 с жалобами на выраженное затруднение дыхания, преимущественно на выдохе, кашель с гнойной мокротой, одышку при незначительных физических нагрузках, слабость, трудность самопроизвольного

передвижения, боли в левой половине грудной клетки, периодические отеки голеней и стоп.

При опросе было выяснено, что ухудшение состояния произошло в течение последних 5–6 дней, повысилась температура до 38,0–38,5° С, появилось ощущение жара, резко ухудшилось качество дыхания.

При этом больной в течение 30 лет страдает хроническим обструктивным заболеванием легких, лечение которого корректировалось в специализированном отделении и этапно включало, наряду с бронходилататорами, длительный прием ингаляционных кортикостероидов в высоких дозах (флутиказона пропионат по 500 мкг два раза в сутки), а также системные кортикостероиды в период обострений (метилпреднизолон в таблетках 16–20 мг в сутки). Количество обострений — не менее 2 в течение года. Длительное время принимает лечение по поводу гипертонической болезни с нарушением сердечного ритма (постоянная форма мерцательной аритмии). Имеет длительный стаж курения, на протяжении последних 20 лет не курит.

Объективно состояние больного при поступлении оценено как средней степени тяжести. Кожа обычной окраски, слизистые оболочки розовые. Подкожная клетчатка развита удовлетворительно. Отмечена незначительная пастозность в области голеностопных суставов. Частота дыханий — 24–26 в 1 мин. Перкуторный звук над легкими коробочный, дыхание с удлинением выдохом, ослабленное в нижних отделах. Здесь же неинтенсивные крепитирующие и свистящие хрипы. SpO₂ — 90 %. Частота сердечных сокращений — 96 в 1 мин, АД — 135/80 мм рт. ст. На языке белесый налет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Предварительный диагноз: Хроническое обструктивное заболевание легких, фаза обострения, клиническая группа D, респираторная недостаточность, mMRC — 3. Гипертоническая болезнь III ст., ст. 3. Гипертензивное сердце. Риск высокий. ИБС: стенокардия напряжения II ф. кл. Стабильная форма. Атеросклероз аорты и венечных сосудов сердца. Постоянная форма фибрилляции предсердий (тахиформа). СН IIА ст.

Анализ крови при поступлении: гемоглобин — 148 г/л, эритроциты — $5,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $18,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы — 10 %, СОЭ — 30 мм/ч; незначительное повышение АлАТ, АсАТ, мочевины, креатинина, умеренная гипопропротеинемия.

Спирография 23.04.2018: нарушение вентиляции легких по смешанному типу с преобладанием обструкции (ОФВ₁ — 44 %, ФЖЕЛ — 71 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 60 %).

Компьютерная томография органов грудной полости 03.05.2018: КТ-признаки обострения ХОЗЛ с распространенными буллезно-эмфизематозными изменениями в обоих легких, ограниченными фиброзно-кистозными субплевральными изменениями с обеих сторон, обширные фиброзно-кистозные изменения верхней доли правого легкого с преимущественным поражением S₃-сегмента. В обоих легких, больше справа в S₃ и S₆, — множественные участки инфильтрации с формированием деструктивных полостей субплеврально, в S₂ — округлое образование с нечеткими контурами, напоминающее формирующуюся аспергиллому (рис.).

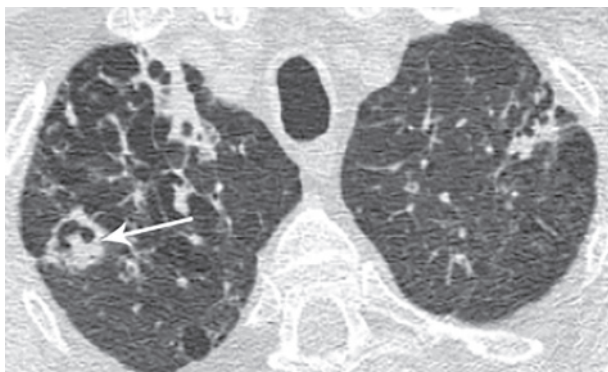


Рис. КТ больного К.: участки уплотнения паренхимы с полостными образованиями, формирующаяся аспергиллома (стрелка).

КТ-картина не позволяет исключить инвазивный микоз легких. Признаки коронаросклероза, диффузного остеопороза, распространенного остеохондроза грудного отдела позвоночника.

Фибробронхоскопия 20.04.2018: диффузный катарально-гнойный эндобронхит II ст. воспаления.

Анализ промывных вод бронхов 20.04.2018: эритроциты 1–3 в п/зр., лейкоциты до 60 в п/зр., альвеолярные клетки 1–5 в п/зр., эпителий бронхов — в умеренном количестве, атипичные клетки не выявлены,

24.04.2018: КСБ (–) негативно, плесневые грибы *Aspergillus fumigatus* — обильно.

Неоднократные анализы мокроты все без исключения, подтверждали обильное выделение плесневых грибов *Aspergillus fumigatus*.

Эхокардиографическое обследование 24.04.2018: кальциноз и недостаточность аортального клапана, митрального клапана, трикуспидального клапана, дилатация предсердий, сократимость левого желудочка снижена, гипертрофия левого желудочка, умеренная легочная гипертензия, фракция выброса — 38 %, среднее давление в легочной артерии — 39 мм рт. ст.

За время нахождения в стационаре отмечено прогрессирующее ухудшение состояния, больной отметил нарастание удушливого кашля с увеличением степени гнойности мокроты, нарастание одышки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur. Respir. Rev.* 2011;20:156–174.
2. Walsh TJ, Anaissic EJ, Denning DW, et al. Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46:327–360.
3. Чучалин АГ, Клишко НН, Васильева НВ. Микозы легких. Пульмонология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Media. 2009;282–300.
4. Thompson GR, Patterson TF. III. Pulmonary aspergillosis: recent advances. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011;32:673–681.
5. Soubani AO, Chandrasecar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002;121:1988–1999.
6. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014;146:1358–1368.
7. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Cin. Microbiol. Infect.* 2010;16:870–877.
8. Gustot T, Maillart E, Bocci M, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2014;60:267–274.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, 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 (FORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46:1813–1821.

В связи с ухудшением состояния больного проведена консультация пульмонолога специализированного отделения 04.05.2018: «С наибольшей вероятностью у больного инвазивный аспергиллез легких на фоне длительной терапии ингаляционными и системными глюкокортикостероидами по поводу обострений ХОЗЛ. Основание для диагноза — множественные участки инфильтрации с полостными образованиями, во втором сегменте справа — формирующаяся аспергиллома (симптом «погремушки»), наличие в промывных водах бронхов мицелия гриба *Aspergillus fumigatus*, неэффективность антибактериальной терапии».

В соответствии с рекомендациями специалиста отменено использование глюкокортикостероидов — серетид (флутиказон пропионат), назначены спиолто (олодаторол, тиотропия бромид, 1 ингаляция 1 раз в сутки), вориконазол 400 мг/сут. Больной отметил некоторое транзитное субъективное улучшение состояния внешнего дыхания и уменьшение гнойности и вязкости мокроты. Однако положительный клинический эффект не имел стабильного характера. 23.05.2018 у больного развились проявления острого коронарного синдрома, диагностирован острый Q-инфаркт передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка. Находясь в реанимационном отделении больной скончался 24.05.2018.

Заключительный (посмертный) диагноз: ИБС: острый Q-инфаркт передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка. Атеросклероз аорты и венечных сосудов сердца. Постоянная форма фибрилляции предсердий (тахиформа). Гипертоническая болезнь III ст., ст. 3, р. 4. Гипертензивное сердце. СН IIA ст.

Хроническое обструктивное заболевание легких, фаза обострения, клиническая группа D, респираторная недостаточность, mMRC — 3.

Инвазивный аспергиллез легких на фоне длительной терапии ингаляционными и системными глюкокортикостероидами по поводу обострений ХОЗЛ.

Данный случай демонстрирует описанную в литературе [7] возможность развития ИАЛ у больных без типичных факторов риска, в частности, у пациентов с ХОЗЛ, длительно принимающих ингаляционные ГКС в высоких дозах.

REFERENCES

1. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur. Respir. Rev.* 2011;20:156–174.
2. Walsh TJ, Anaissic EJ, Denning DW, et al. Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46:327–360.
3. Chuchalin AG, Klimko NN, Vasilyeva NV. *Mikozy legkikh (Mycoses of the lungs)*. Pulmonologiya: Natsionalnoye rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media. 2009;282–300.
4. Thompson GR, Patterson TF. III. Pulmonary aspergillosis: recent advances. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011;32:673–681.
5. Soubani AO, Chandrasecar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002;121:1988–1999.
6. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014;146:1358–1368.
7. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Cin. Microbiol. Infect.* 2010;16:870–877.
8. Gustot T, Maillart E, Bocci M, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2014;60:267–274.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, 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 (FORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46:1813–1821.