



УДК 616.24:616.992.28:616-092:053.2

РЫМАРЕНКО Н.В.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Резюме. В статье описаны особенности течения аспергиллеза легких у ВИЧ-инфицированных детей и приведен клинический случай из собственной практики.

Ключевые слова: инвазивный легочный аспергиллез, ВИЧ-инфекция, дети.

Аспергиллез — заболевание, вызываемое плесневыми грибами рода *Aspergillus*. У больных с иммунодефицитом болезнь проявляется поражением кожи и слизистых оболочек с развитием инвазивных и диссеминированных форм. У ВИЧ-инфицированных детей аспергиллез встречается не часто, но характеризуется высокой летальностью [1].

Этиология и патогенез

Заболевание впервые описано Беннетом в 1842 году. При исследовании патологического материала, взятого у больного, путем микроскопии можно обнаружить характерный для аспергиллов септированный (членистый) мицелий. Аспергиллы принадлежат к аэробам и хорошо растут на средах Сабуро и Чапека, в культуре мицелий гриба ветвится в перпендикулярных направлениях [2]. Наиболее часто заболевание у человека вызывают виды *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*.

Как правило, конидии (споры) гриба попадают в организм с вдыхаемым воздухом, поэтому у ВИЧ-инфицированных детей чаще всего развивается инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) и придаточных пазух носа, реже встречаются формы с поражением кожи и диссеминированный аспергиллез с поражением центральной нервной системы (ЦНС), почек, печени [1]. ИАЛ, развивающийся вследствие пенетрации грибов через эпителиальный барьер дыхательных путей, до широкого внедрения специфической антиретровирусной терапии (АРТ) отмечался у 1,5–3 % ВИЧ-инфицированных больных [3]. В настоящее время ИАЛ диагностируется почти исключительно у больных с тяжелым иммунодефицитом при уровне CD4-лимфоцитов ниже 100/мкл. К факторам риска, способствующим развитию заболевания, относят также тяжелую нейтропению

(< 1000/мкл) и длительный прием кортикостероидных препаратов [4]. Так, нейтропения выявляется у 70 % ВИЧ-инфицированных детей, заболевших аспергиллезом, при этом риск развития у них инвазивного процесса увеличивается ежедневно на 1 % в течение первых 3 недель болезни, а в последующие дни — на 4 % [1, 5].

Клиника

Клиническая картина ИАЛ может быть стертой, так как у детей с тяжелым иммунодефицитом в большинстве случаев не развивается типичная воспалительная реакция. Наиболее характерными симптомами ИАЛ являются лихорадка, головная боль, кашель, одышка, плевральная боль. В динамике заболевания могут появиться кровохарканье и носовые кровотечения, нарастающая гипоксемия. В случае развития трахеобронхита на первый план выступают проявления обструктивного синдрома [1, 4].

Диагностика

Диагностика аспергиллеза трудна в связи с отсутствием специфических симптомов при клинических и инструментальных исследованиях. О сложности постановки диагноза говорит и тот факт, что выявление инвазивного аспергиллеза в большинстве случаев происходит на аутопсии [6]. При подозрении на аспергиллез проводят микроскопическое и культуральное исследование мокроты или другого патологического материала (бронхоальвеолярного смыва, ликвора, чешуек кожи). При микроскопии окрашенных препаратов (гематоксилин-эозином,

© Рымаренко Н.В., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

импрегнация по Гомори — Грокотту, калькофлюором белым и др.) гифы аспергилл имеют характерное дихотомическое ветвление, расположенное преимущественно под острым (около 45°) углом.

Существующие методы серологической диагностики (определение галактоманнанового антигена *A.fumigatus* в сыворотке крови, бронхоальвеолярных смывах, ликворе с помощью иммуноферментного анализа), а также методы с использованием ПЦР, к сожалению, в нашей стране пока малодоступны.

При рентгенографии грудной клетки могут выявляться субплевральные затемнения, легочные инфильтраты, полости, однако данные признаки неспецифичны. На компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения в легких обнаруживаются двусторонние множественные узелковые образования, которые локализуются по периферии, часто на плевральной поверхности. Ранними признаками ИАЛ являются симптомы «венчика» и «воздушного полумесяца», однако у детей они обнаруживаются редко [4].

Выделение аспергилл из материала, полученного от ВИЧ-инфицированного ребенка, у которого определяются инфильтраты легких, в сочетании с неэффективностью лечения антибиотиками широкого спектра действия подтверждает диагноз ИАЛ и требует **немедленного начала лечения**, так как любое промедление усугубляет и без того неблагоприятный прогноз [4, 7].

Лечение

Из противогрибковых препаратов используют амфотерицин В в дозе 1–1,5 мг/кг/сут внутривенно (в/в) или вориконазол 6 мг/кг двукратно в/в с интервалом 12 часов в первые сутки и по 4 мг/кг каждые 12 часов в дальнейшем. Курс терапии необходимо продолжать до получения стойкого клинического ответа и достижения уровня CD4-лимфоцитов 200 и более в 1 мкл [8].

Препаратами резерва являются итраконазол в дозе 5–12 мг/кг/сут или каспофунгин 70 мг/м² в/в в первый день и 50 мг/м² в/в в дальнейшем. Можно использовать также и комбинацию препаратов вориконазола и каспофунгина в указанных дозах [1, 9].

Кроме того, рекомендуется, по возможности, отменить системную кортикостероидную терапию, а при нейтропении назначить препараты гранулоцитарного или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов.

Всем пациентам с подозрением на аспергиллез необходимо немедленно начать АРТ [4]. При отсутствии признаков, свидетельствующих о восстановлении иммунной системы, прогноз при ИАЛ неблагоприятный. Так, при ретроспективном анализе случаев аспергиллеза у 110 взрослых, больных СПИДом, обнаружено, что медиана продолжительности их жизни составила всего 3 месяца [8].

Клинический случай

Под нашим наблюдением находился мальчик М., 1 год 10 месяцев, житель города, поступил в от-

деление КРУ «Детская инфекционная клиническая больница» г. Симферополя по направлению педиатра поликлиники с диагнозом: острая кишечная инфекция, протекающая с эксикозом II степени, афтозный стоматит, кандидоз слизистой ротоглотки. Мать предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38–40 °С, жидкий обильный стул до 5–7 раз в сутки, потерю массы тела, наличие язв на слизистой ротовой полости, покрытых белым «творожистым» налетом, кашель и одышку.

После осмотра на приемном покое у ребенка была заподозрена ВИЧ-инфекция, проведен экспресс-тест, который дал положительный результат. Только после этого мать ребенка призналась, что у нее ВИЧ-инфекция и она знает о своем статусе уже 10 лет, однако все эти годы от обследования и лечения отказывалась из-за боязни случайного раскрытия своего диагноза членам семьи и знакомым. С целью сохранения своей тайны женщина по беременности не наблюдалась, поэтому профилактика вертикальной трансмиссии ей и ребенку не проводилась, рожать уехала к родственникам, проживающим в Хмельницкой области, а после родов ушла из родильного дома самовольно, не оставив адреса постоянного места жительства. По возвращении домой ребенок не был поставлен на диспансерный учет в поликлинике, а в случаях развития заболевания мать обращалась к врачам частных клиник.

Из анамнеза жизни ребенка известно, что он родился в срок, через естественные родовые пути, с весом 3800 г, ростом 52 см. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Находился на искусственном вскармливании, не прививался.

Из анамнеза заболевания выяснено, что мальчик рос и развивался соответственно возрасту до 1,5 года, когда мать впервые заметила увеличение шейных групп лимфатических узлов. Вес ребенка в это время составлял 14 кг. Через месяц появились кашель, вялость, снижение аппетита, а еще через 2 недели — лихорадка до 38–39 °С. Антибактериальная терапия, проводимая на дому (цефподоксим, азитромицин), эффекта не имела. В возрасте 1 год 7 месяцев появился жидкий водянистый стул до 5–7 раз в сутки, и с этого момента ребенок стал стремительно терять вес. После безуспешной антибактериальной терапии, в возрасте 1 год 10 мес., с весом 10 кг, когда родители поняли, что ребенок на грани смерти, он был госпитализирован.

При объективном осмотре состояние ребенка тяжелое за счет крайнего истощения и обезвоживания. Кожные покровы бледные с восковидным оттенком. Тургор тканей резко снижен, кожа буквально обвисала на бедрах, ягодицах, плечах. Кожная складка на тыле кисти не разглаживалась длительное время. Слизистая ротовой полости сухая, определялись изъязвления на слизистой десен и щек, покрытые белым «творожистым» налетом. Пальпировались периферические лимфатические узлы (шейные, подмышечные, паховые) размером до 0,5 см в диаметре. Со стороны органов дыхания

наблюдалась одышка смешанного характера, частота дыханий достигала 35–40 в 1 мин, сатурация была на уровне 94–95 %. При перкуссии легких отмечалось притупление звука над нижними отделами легких, при аускультации выслушивались крепитирующие хрипы в этих же областях. Границы сердца в пределах возрастной нормы, аускультативно тоны сердца приглушенные, ритмичные. Визуально живот значительно увеличен в размерах, при пальпации край печени выступал из-под реберной дуги на 4 см, край селезенки — на 5 см.

Лабораторные обследования. Общий анализ крови: Эр. — $2,6 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 68 г/л, лейкоц. — $13,4 \cdot 10^9/л$, п/я — 17 %, с/я — 34 %, лф. — 43 %, м. — 6 %, тр. — $120 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 58 мм/час. **При микроскопии мокроты**, взятой в первый же день госпитализации, был обнаружен **мицелий аспергилл**, из отделяемого эрозий слизистой рта — мицелий гриба рода *Candida*, а при микроскопии кала — **криптоспоридии**. **КТ органов грудной клетки** (рис. 1): в 3-м и 4-м сегментах левого легкого определялась инфильтрация размером 45×15 мм с просветом бронхов в толще, аналогичная инфильтрация наблюдалась в базальных отделах 10-го сегмента правого легкого.

Иммунологический статус: количество CD4-лимфоцитов составляло 0 % (6 клеток/мкл), вирусная нагрузка (ВН) — 261 260 копий/мл.

На основании вышеизложенного был выставлен **диагноз:** ВИЧ-инфекция, IV клиническая стадия, тяжелая иммуносупрессия. Инвазивный аспергиллез легких. Криптоспоридиоз. Вагинг-синдром. Орофарингеальный кандидоз. Гепатоспленомегалия. Анемия (Hb — 68 г/л).

В ходе проведения дифференциальной диагностики с учетом результатов дополнительного обследования такие заболевания, как туберкулез, пнев-

моцистная пневмония, ЦМВ-инфекция, глубокий микоз другой этиологии (криптококкоз, гистоплазмоз и др.), были исключены.

Лечение

В качестве основного препарата для лечения ИАЛ мы использовали вориконазол общим курсом 83 дня, из них 30 дней препарат вводили в/в в дозе 6 мг/кг двукратно с интервалом 12 часов в первые сутки и в дозе 4 мг/кг каждые 12 часов в дальнейшем, остальные 53 дня — внутрь. Такая длительность курса была обусловлена медленной скоростью восстановления иммунитета. Только через 83 дня количество CD4-лимфоцитов достигло 116 клеток (6 %). Поскольку на фоне лечения вориконазолом отмечалось повышение уровня печеночных ферментов, превышающее норму в 6–7 раз, в качестве гепатопротектора использовали в/в введение гептрала на протяжении 14 дней, что сопровождалось хорошим эффектом в виде нормализации уровня ферментов.

Так как родители ребенка не могли обеспечить дальнейшее лечение вориконазолом по финансовым причинам, еще в течение 30 дней ребенок получал итраконазол, по достижении уровня CD4-лимфоцитов 262 клеток (9 %), а ВН — 295 копий/мл препарат был отменен. Таким образом, общий курс лечения ИАЛ противогрибковыми препаратами составил 103 дня. При проведении контрольной КТ легких инфильтративных очагов не обнаружено.

Одновременно с началом специфического лечения аспергиллеза ребенку была назначена АРТ с использованием схемы AZT + ЗТС + LPV/г. Кроме того, для профилактики пневмоцистной пневмонии и нетуберкулезной микобактериальной инфекции в состав терапии с первого дня лечения были включены соответственно бисептол и азитромицин, а с заместительной целью в первые 2 недели лечения ребенку проводились вливания внутривенного иммуноглобулина (биовен моно). Препараты гранулоцитарного или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов нами не использовались.

Регресс патологических клинических симптомов заболевания у ребенка происходил довольно медленно. Так, через 1 месяц от начала лечения нормализовался стул, через 3 месяца исчезли признаки дыхательной недостаточности; свой первоначальный вес, 14 кг, ребенок восстановил через 4,5 месяца, уровень гемоглобина в общем анализе крови пришел в норму через 5 месяцев; через 6 месяцев от начала терапии ВН ВИЧ в сыворотке крови ребенка была неопределяемой; показатель CD4-лимфоцитов стал соответствовать возрастной норме **только через 1 год и 3 месяца** от начала лечения. Сейчас мальчику 3 года и внешне он ничем не отличается от абсолютно здоровых детей.

Данный случай указывает на трудности как в диагностике, так и в лечении ИАЛ у ВИЧ-инфицированных детей с тяжелой иммуносупрессией. Успех лечения аспергиллеза во многом зави-

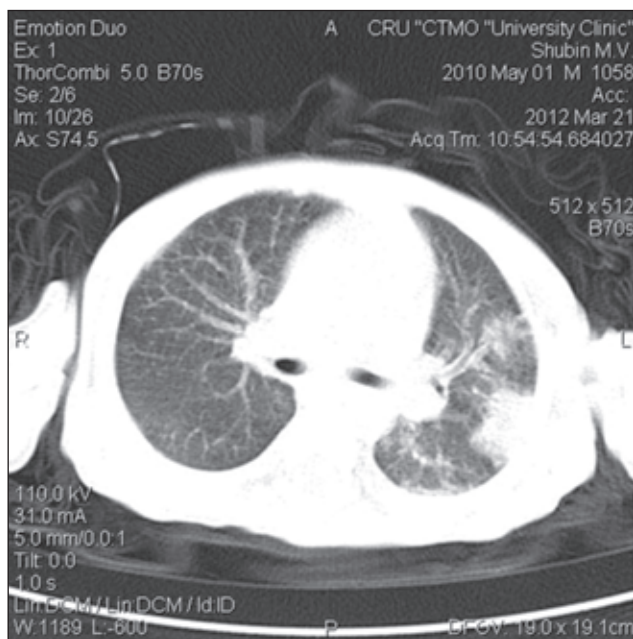


Рисунок 1. КТ органов грудной клетки больного М.

сит от диагностических возможностей лаборатории госпиталя, уровня профессионализма врачей и своевременности назначения специфической терапии. Кроме того, важно вовремя заподозрить течение самой ВИЧ-инфекции и как можно быстрее проводить тестирование на инфицированность ВИЧ у детей, имеющих соответствующие клинические показания. Врачам всех специальностей необходимо помнить, что длительно сохраняющееся увеличение лимфатических узлов (особенно затылочных, шейных и подмышечных) является самым ранним симптомом ВИЧ-инфекции у детей и требует включения добровольного тестирования на ВИЧ в перечень необходимых исследований для уточнения диагноза.

Таким образом, инвазивный легочный аспергиллез следует обязательно включать в алгоритм дифференциальной диагностики при выявлении лихорадочных состояний у ВИЧ-инфицированных детей, имеющих инфильтраты в легких.

Список литературы

1. Zeichner S.L. *Textbook of Pediatric HIV Care* / Zeichner S.L., Read J.S. — USA: Cambridge University, 2005. — 600 p.

2. Учайкин В.Ф. *Руководство по инфекционным болезням у детей* / В.Ф. Учайкин. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. — 809 с.

3. Лікування та медична допомога при ВІЛ-інфекції у дітей (клінічна настанова) / МОЗ України, 2013. — Режим доступу: <http://dssz.gov.ua/index.php/normatyvno-pravovi-akty>

4. Хоффман К.К. *Лечение ВИЧ-инфекции 2011* / К.К. Хоффман, Ю.К. Рокитро. — М.: Р. Валент, 2012. — 736 с.

5. *Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area* / Cornet M., Fleury L., Maslo C. [et al.] // *J. Hosp. Infect.* — 2002. — Vol. 51, № 4. — P. 288-296.

6. Müller F.M. *Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children* / Müller F.M., Trusen A., Weig M. // *Eur. J. Pediatr.* — 2002. — Vol. 161, № 11. — P. 563-574.

7. Jombo G. *Pulmonary and extra pulmonary manifestations of aspergillosis in clinical practice and potential challenges in management: An analysis of literature review* / Jombo G., Banwat E., Gyoh S. // *Journal of Clinical Medicine and Research.* — 2010. — Vol. 2, № 11. — P. 185-193.

8. Бартлетт. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010* / Бартлетт, Д. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.

9. *Эффективность и безопасность комбинированной противогрибковой терапии инвазивного аспергиллеза у детей* / А.С. Колбин [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2006. — Т. 8, № 4. — С. 283-288.

Получено 25.09.13 □

Римаренко Н.В.

ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського», м. Сімферополь

ІНВАЗИВНИЙ АСПЕРГІЛЛОЗ ЛЕГЕНЬ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ

Резюме. У статті розглядаються особливості перебігу аспергільозу легень у ВІЛ-інфікованих дітей і наведений клінічний випадок із власної практики.

Ключові слова: інвазивний легеневий аспергільоз, ВІЛ-інфекція, діти.

Rymarenko N.V.

State Institution «Crimean State Medical University named after S.I. Georgiyevsky», Simferopol, Ukraine

INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS IN HIV-INFECTED CHILDREN

Summary. The article describes the features of the clinical course of pulmonary aspergillosis in HIV-infected children and presents a clinical case from author's own practice.

Key words: invasive pulmonary aspergillosis, HIV-infection, children.