

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В.А. Шупер, С.В. Шупер, Ю.И. Вагина, А.А. Гаврилов
ДУ «Луганский государственный медицинский университет»

Грибковые поражения легких у больных встречаются достаточно часто, однако, их своевременная диагностика в рутинной врачебной практике бывает затруднена в связи с наличием микстинфекций, маскировкой симптомов сопутствующими заболеваниями у пациента, необходимостью применения значительного объема инструментальных и лабораторных методов исследования. Среди наиболее часто встречаемых грибковых поражений легких следует отметить аспергиллез.

Аспергиллы являются повсеместными обитателями окружающей среды, и экспозиция к их спорам возникает довольно часто. Аспергиллез является второй по частоте микотической инфекцией после кандидоза и в большинстве случаев вызывается *Aspergillus fumigatus* (более 90 %), а также *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nodulans* [1, 3, 6, 14]. Аспергиллы могут проникать в легочные ткани в качестве сапрофитов, аллергенов или инвазивного возбудителя. Однако заболевание вследствие инвазии этих грибов в ткани организма встречается редко и, прежде всего, при выраженной иммуносупрессии [1, 2, 3].

На настоящее время нет полной и достоверной статистической картины по частоте выявления аспергиллеза легких. Несомненно, что значительное число случаев заболевания не диагностируется и в статистику не попадает. По различным данным в мире в общей популяции отмечается от 0,4% до 1,5% заболеваемости аспергиллеза легких. Другая частота отмечена среди пульмонологических больных - до 10,5%, среди пациентов противотуберкулезных диспансеров - до 17%, причем в посттуберкулезных полостях размером более 2 см аспергиллемы формируются примерно в 40% случаев [4, 7].

В зависимости от преморбидного фона, возникают три основные формы легочного аспергиллеза - сапрофитный аспергиллез (аспергиллема), аллергический бронхо-пульмональный аспергиллез и инвазивная *Aspergillus*-пневмония [5, 8, 14].

Действующая в настоящее время Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр, ВОЗ, 1992) (МКБ-10) выделяет следующие формы аспергиллеза:

- В 44. Аспергиллез. Включена аспергиллема.
- В 44.0. Инвазивный легочный аспергиллез.
- В 44.1. Другие формы легочного аспергиллеза.
- В 44.2. Тонзиллярный аспергиллез.
- В 44.7. Диссеминированный аспергиллез.
- Генерализованный аспергиллез.
- В 44. 8. Другие виды аспергиллеза.
- В 44. 9. Аспергиллез неуточненный.

Также выделена "J17.2 Пневмония при микозах".

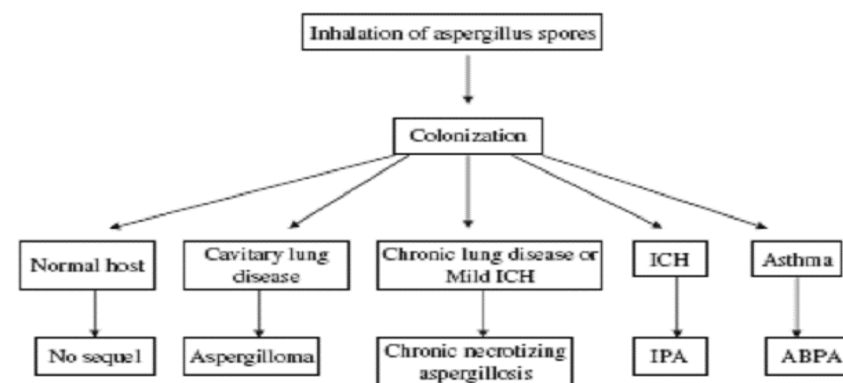


Рисунок 1. Клинический спектр состояний, возникающих в результате ингаляции спор грибов *Aspergillus*. ICH - иммунодефицитные состояния; IPA - инвазивный аспергиллез легких; ABPA - аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Среди предрасполагающих факторов выявлено превалирование ХОЗЛ, туберкулеза, легочного фиброза, применения иммуносупрессивной терапии, сахарного диабета, алкоголизма, истощения и химиотерапии (рис. 1) [8, 10, 18].

Трудность для врачей состоит в том, что, как правило, грибковые инфекции малосимптомны на ранних стадиях, причем часто ни лабораторные, ни рентгено-логические методы не могут помочь. К сожалению, в большинстве случаев диагноз остаётся

предположительным по совокупности признаков. Грибковая инфекция считается подтвержденной при позитивном результате гистологического исследования первично стерильного материала или при позитивной культуре, полученной методом бронхоальвеолярного лаважа, или при фунгемии и наличии клинической симптоматики поражения легочной ткани [10, 11].

Чаще всего легочной аспергиллез проявляется кашлем, обычно сухим вначале, лихорадкой, острой односторонней болью в грудной клетке, одышкой, впоследствии может присоединяться кровохарканье. Если указанные симптомы наблюдаются на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия у пациента с уровнем нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9 / \text{л}$, есть все основания подозревать инвазивное поражение легочной ткани грибами [1, 3, 4, 9, 14].

Рентгенография органов грудной клетки довольно часто не выявляет патологический процесс в легких, поэтому для ранней диагностики легочного аспергиллеза крайне необходимо проведение компьютерной томографии (КТ), по возможности с использованием высокоразрешающей техники или спиральной КТ [1, 3, 4, 11, 15].

Раньше всего в ходе развития инвазивного легочного аспергиллеза КТ может показывать узелки, окруженные изменениями напоминающими «матовое стекло» - так называемый «симптом венчика (нимба)» ("halo sign") [7]. Этот симптом отражает кровотечение в легочную ткань, окружающую область грибковой инвазии [14, 18]. Иногда такая тень может смещаться при изменении положения тела ("симптом погребушки"). Далее в поврежденной области может формироваться полость и локализоваться на более или менее ограниченном участке. Полость может быть как круглой, так и овальной, удлинённой или неправильной формы. Иногда видно толстую стенку полости, утолщенную плевру, в некоторых случаях - плотные кальцификаты. Может встречаться и бактериальная суперинфекция полости. Формирование полостей может сопровождаться на обычной рентгенографии грудной клетки или просмотре КТ «симптомом полумесяца (мениска)», который отражает некроз и кавитацию легочной ткани [10, 12].

Если вентиляция полости прекращается и воздух адсорбируется, то аспергиллема может на рентгенограмме выглядеть как бугристый узел, напоминающий опухоль [4]. В таких случаях диагностика затруднена, поскольку специфические антитела обычно не определяются. Диагноз можно установить только биопсией. Гистопатологически - это мертвый грибной комок.

Дифференцировать аспергиллемы приходится от относительно редко встречающихся туберкулом, в которых имеется секвестр. В отличие от аспергиллем, секвестр обычно прикреплен к одной из стенок. При этом же удается выявить характерную для аспергиллемы картину почти полной окантовки воздухом, так же как доказать перемещение внутри полости воздуха (симптом «грибкового мячика», «погребушки»). Периодически, когда на томограммах возникает сходная картина при относительно небольших (диаметром 2–3 см) образованиях, приходится в заключении указывать не диагноз, а дифференциально-диагностический ряд (туберкуло-ма либо каверна с секвестром, туберкулома или каверна с аспергиллемой). При бронхографии, особенно направленной, удается довольно легко контрастировать полость с аспергиллемой [2, 14, 15].

Отличить периферический рак с распадом от аспергиллемы, как правило, нетрудно. Этому способствует наличие бугристых и лучистых контуров при раке и полости распада, лишь на первый взгляд напоминающей аспергиллез. При периферическом раке можно наблюдать щелевидную полость распада, но она не простирается по всему периметру патологического образования, а располагается у одного из краев опухоли.

Лишь в редких случаях встречаются однородные округлые тени диаметром 2–9 см без воздушного венчика, обусловленные аспергиллемами. Это особая форма аспергиллеза, которую W. Rzepecki (1978) называет опухолеподобной блокированной кистозной полостью с жидким содержимым, инфицированным аспергиллами [4, 5, 7].

Абсцессы с их многочисленными и часто встречающимися секвестрами тоже могут напоминать аспергиллему, тем более что мицелий гриба нередко возникает в полости, очистившейся от секвестра. Против аспергиллемы свидетельствуют клиническая картина нагноения, быстрая динамика секвестра и отсутствие перемещения воздуха вокруг него [7, 8, 18].

Летальность при инвазивном легочном аспергиллезе достигает 90 % в случае поздней диагностики. Прогноз заболевания зависит от локализации и распространенности патологического процесса в легочной ткани [1, 5, 6, 8, 10].

Основным препаратом в лечении аспергиллеза является амфотерицин В. Эффект терапии амфотерицином В при различных формах инвазивного легочного аспергиллеза невысок и составляет 10–40 % в зависимости от формы заболевания, сроков назначения

препарата и длительности терапии [12, 14, 18]. Альтернативой амфотерицину В является итраконазол. Однако вследствие отсутствия формы препарата для внутривенного введения, логичным представляется использование амфотерицина В на начальном этапе лечения и до того, как удастся остановить прогрессирование процесса, с последующим переходом на пероральный приём итраконазола. В некоторых тяжелых случаях используются одновременно амфотерицин В и итраконазол [12, 17, 16]. При инвазивном легочном аспергиллезе применяется хирургическое иссечение очага либо лобектомия, так как массивные легочные кровотечения у пациентов в состоянии иммуносупрессии в 10–15 % являются причиной смерти [11, 12]. Хирургическую резекцию поврежденной зоны осуществляют для предупреждения легочного кровотечения при центрально расположенном очаге (вблизи средостения) [11, 16].

В своей практике мы столкнулись со случаем вероятного аспергиллеза легких у больного, поступившего на лечение в терапевтическое отделение с диагнозом: Внегоспитальная правосторонняя верхнедолевая пневмония. Приводим описание этого *клинического случая*.

Больной С., 62 года, поступил в отделение с жалобами на выраженную общую слабость, кашель с отделением скудной зеленоватой мокроты, одышку при незначительной физической нагрузке, боль в грудной клетке справа при кашле и глубоком дыхании, повышение температуры тела до 38°C. К моменту поступления в стационар указанные симптомы отмечались на протяжении недели, самостоятельно принимал НПВС. После Рo-графии ОГК больной направлен на госпитализацию с диагнозом: Внегоспитальная правосторонняя верхнедолевая пневмония, III клиническая группа, средней тяжести, ДН II.

Из анамнеза жизни выяснено, что больной в течение 10 лет находится на диспансерном учете в тубдиспансере по поводу перенесенного туберкулеза легких, оперирован в 2005 году по поводу рака гортани (постоянная трахеостома), после этого получал лучевую терапию. Работает сварщиком.

При объективном обследовании обращала на себя внимание выраженная кахексия, бледность кожи, склер. В легких выслушивалось жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы в верхних отделах легких преимущественно справа, ЧДД 24 в мин., тоны сердца приглушены, деятельность ритмичная, ЧСС=PS=96 в мин., АД 150\90 мм рт. ст. Живот участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный, печень выступает из-под ре-

берной дуги на 3 см, желчный пузырь не пальпируется. Почки не пальпируются, с-м поколачивания отрицателен с обеих сторон. Щитовидная железа не пальпируется.

Обследован в стационаре:

Клинический анализ крови: Hb – 123 г/л, эр. – $3,97 \cdot 10^{12}$ /л, ц.п. – 0,9, лейкоц. – $15,5 \cdot 10^9$ /л, п – 23%, с – 70%, л – 3%, м – 4%, СОЭ – 46 мм/ч.

Глюкоза крови – 3,9 ммоль/л.

Клинический анализ мочи: относительная плотность – 1027, реакция – слабо щелочная, белок – 0,133 г/л, сахар – отр., лейкоциты – 4-5 в п./з., эпителий – 4-5 в п./з., ураты, слизь.

Анализ мокроты: цвет – сероватый, консистенция – вязкая, характер – слизисто-гнояная, лейкоциты – на все поле зрения, эритроциты – 2-5 в п.\з., альвеолярные клетки – единичные, КУП – трехкратно отр. Исследование биоматериала на ДНК *Micobacterium tuberculosis* – 29 у.о.

Биохимический анализ крови: билирубин – 15 мкмоль/л, АЛТ – 0,46, мочевины – 11,8 ммоль/л, креатинин – 141 мкмл/л, об. белок – 58 г/л, альбумины – 26 г/л.

ЭКГ: ЧСС – 94 в мин., умеренные диффузные изменения миокарда.

Рентгенография ОГК при поступлении – правосторонняя верхнедолевая пневмония.

УЗИ ОБП, почек: хр. холецисто-панкреатит, гепатомегалия, МКД, хр. пиелонефрит.

Больной получал лечение пневмонии согласно протоколу (эмсеф, фромилит уно, гатимак, наклофен, лазолван, циклоферон, фламидез, лацидо-фил). Через 2 недели после госпитализации клинически состояние улучшилось, однако, рентгенологически отмечалась лишь не резко выраженная положительная динамика. Антибактериальная (цефепим) и противовоспалительная терапия была продолжена. Через 4 недели от начала лечения на рентгенограмме ОГК на фоне уменьшения выраженности инфильтративных изменений выявлен участок просветления. Томография легких на 8 см: на фоне инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого две полоски d=2см и 3 см, с наличием свободно располагающегося секвестра; в верхней доле левого легкого – локальные фиброзные изменения легочной ткани с наличием полости с толстыми стенками и секвестром.

Консультация пульмонолога: учитывая данные анамнеза, объективного обследования, рентгенологической картины нельзя исключить метастазирование в легкие, показана консультация онколога и торакального хирурга.

Консультация торакального хирурга: данных за онкопроцесс нет, показана бронхоскопия для исключения туберкулеза легких.

Проведена бронхоскопия; заключение: атрофический трахеоэндо-бронхит, 2-х сторонний диффузный деформирующий эндобронхит. Активных воспалительных изменений, онкопатологии не выявлено. Цитология: на фоне элементов воспаления пролиферация клеток бронхиального эпителия с умеренной атипией, лейкоциты – 14-16 в п.\з., флора – скудно кокки. Исследование материала на микобактерии туберкулеза и атипичные клетки – отрицательно.

Повторная консультация торакального хирурга, пульмонолога: верхнедолевая правосторонняя пневмония, затяжное течение, кистозное образование верхней доли левого легкого (аспергиллема). Рекомендовано продолжение лечения в терапевтическом отделении по месту жительства.

Консультирован фтизиатром трижды, а также проведено заседание консультативной пульмонологической комиссии; заключение: данных за активный туберкулез легких не выявлено; наличие клинически излеченного верхнедольевого туберкулеза (плотные очаги); диагноз: верхнедолевая правосторонняя пневмония, затяжное течение, больше данных за аспергиллез верхней доли левого легкого. Рекомендовано продолжение лечения в терапевтическом отделении по месту жительства.

Противовоспалительная терапия продолжена, назначена специфическая терапия аспергиллеза – итраконазол. Рентгенологические отмечается выраженная положительная динамика в рассасывании инфильтративных изменений, однако, с сохранением полости с секвестром в верхней доле левого легкого.

Через 2 месяца после начала лечения больной выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: правосторонняя верхнедолевая пневмония на фоне иммунодефицита, затяжное течение. Аспергиллема верхней доли левого легкого (?). ДН I. Хр. стеатогепатоз, фаза ремиссии, Хр. некалькулезный холецистит, фаза нестойкой ремиссии, гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей. Железодефицитная анемия легкой степени. ИБС. Диффузный кардиосклероз. СН I, ФКП. Состояние после комбинированного лечения рака гортани (2005), постоянная трахеостома. Кахексия. Рекомендовано диспансерное наблюдение терапевта, пульмонолога, онколога по месту жительства с динамическим рентген-контролем 1 раз в 2-3 месяца.

Таким образом, диагноз Аспергиллез легких, аспергиллема остается недоказанным, однако, наиболее вероятным на основании проведен-

ной дифференциальной диагностики, полученного положительного эффекта от антифунгицидной терапии. Подтверждение его является сложным в связи с общим тяжелым состоянием пациента. Больной находится под диспансерным наблюдением терапевта, пульмонолога, фтизиатра и торакального хирурга. Возможность и необходимость проведения инвазивных диагностических мероприятий будет определяться динамикой заболевания и состояния больного. Настороженность практикующих врачей на возможные грибковые поражения легких у лиц с вторичными иммунодефицитными состояниями и недостаточным клиническим эффектом от применения общепринятых средств лечения пневмоний (как в нашем клиническом наблюдении) поможет решению сложных диагностических задач.

Литература

1. Елинов Н. П. Аспергиллезная инфекция; подходы к её диагностике и лечению / Н. П. Елинов, В. С. Митрофанов, Р. М. Чернопятова // *Проблемы мед. микологии.* - 2002. - № 4 (1). - С. 13 - 20.
2. Иммуитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) / Е. В. Свирицкая, В. С. Митрофанов, Р. И. Шендерова [и др.] // *Проблемы медицинской микологии.* - 2005. - Т. 7, № 1. - С. 3 - 13.
3. Митрофанов В. С. Аспергиллемы легких / В. С. Митрофанов, Р. М. Чернопятова // *Проблемы медицинской микологии.* - 2000. - Т. 2, № 4. - С. 13 - 20.
4. Пересада Л. А. Инвазивный легочной аспергиллез – случай из практики / Л. А. Пересада // *Укр. пульмонологічний журнал.* - 2005. - № 1. - С. 23 - 37.
5. Руцкая Е. А. Аспергиллез лёгких / Е. А. Руцкая // *Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы лучевой диагностики".* - Минск, 2001. - С. 75 - 81.
6. Хронический инвазивный аспергиллез легких у больных в Санкт-Петербурге / Ю. В. Борзова, Е. А. Десятник, С. Н. Хостелиди [и др.] // *Проблемы медицинской микологии.* - 2009. - Т. 11, № 3. - С. 20 - 25.
7. Chronic Cavitory and Fibrosing Pulmonary and Pleural Aspergillosis: Case Series, Proposed Nomenclature Change, and Review / D. W. Denning, K. Riniotis, R. Dobrashian [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2003. - Vol. 37, Suppl. 3. - P. 265 - 280.
8. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis / Y. Nivoix, M. Velten, B. V. Letscherp [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2008. - Vol. 47. - P. 1176 - 1184.
9. Hope W. W. The invasive and saprophytic syndrome due to *Aspergillus* spp. / W. W. Hope, T. J. Walsh, D. W. Denning // *Med. Mycol.* - 2005. - Vol. 43, Suppl. 1. - P. 207 - 238.
10. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality / A. Upton, K. A. Kirby, P. Carpenter [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 44. - P. 531 - 540.

11. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in neutropenic patients with hematologic diseases / M. Tamm, F. Reichenberger, P. Dalquen [et al.] // The Tenth International Symposium on Infection in the immunocompromised Host. - Davos, Schweiz. - 1998. - P. 23 - 26.

12. Practical recommendations of aspergillosis treatment / D. A. Stevens, V. L. Kan, M. A. Judson [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2000. - № 30. - P. 676 - 709.

13. Pulmonary aspergilloma: results of surgical treatment. Report of a series of 206 cases / H. Kabiri, K. Lahlou, A. Achir [et al.] // Chirurgie. - 1999. - Vol. 124, № 6. - P. 655 - 660.

14. 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 / B. De Pauw, T. J. Walsh, P. Donnelly [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2008. - Vol. 46. - P. 1813 - 1821.

15. Role of the early diagnosis and aggressive surgery in the management of the invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients / D. Caillot, L. Mannone, Cuisenier [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. - 2001. - Vol. 2. - № 7. - P. 54 - 61.

16. Segal B. H. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis / B. H. Segal, T. J. Walsh // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2006. - Vol. 173. - P. 707.

17. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis / H. Sambatakou, B. Dupont, H. Lode [et al.] // The Am. J. of Med. - 2006. - Vol. 119, № 527. - P. 17 - 24.

18. Zmeili O. S. Pulmonary aspergillosis: a clinical update / O. S. Zmeili, A.O. Soubani // Q.J. Med. - 2007. - № 100. - P. 317 - 334.

Резюме

Шупер В.А., Шупер С.В., Вагіна Ю.І., Гаврилов А.А. Особенности дифференциальной диагностики грибковых поражений легких (клинический случай).

В работе представлен краткий обзор современной литературы по диагностике и лечению аспергиллеза легких. Описан клинический случай диагностики и лечения вероятного аспергиллеза легких в терапевтическом отделении.

Ключевые слова: аспергиллез легких, аспергиллома, диагностика, лечение.

Резюме

Шупер В.О., Шупер С.В., Вагіна Ю.І., Гаврилов А.О. Особенности дифференциальной диагностики грибковых поражений легень (клинический случай).

У роботі представлений короткий огляд сучасної літератури по діагностиці і лікуванню аспергільозу легень. Описаний клінічний випадок діагностики і лікування вірогідного аспергільозу легень у терапевтичному відділенні.

Ключові слова: аспергільоз легень, аспергільома, діагностика, лікування.

Summary

Shuper V.A., Shuper S.V., Vagina Yu.I., Gavrilo A.A. Features of the differential diagnoses of the fungal lung diseases (the clinical case).

The brief review of modern literature on diagnostics and treatment of Pulmonary aspergillosis is presented in the work. The clinical case of diagnostics and treatment of credible Pulmonary aspergillosis in a therapeutic department is described.

Key words: Pulmonary aspergillosis, Aspergilloma, diagnostics, treatment.

Рецензент: д.мед.н. Г.П. Победьонна

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ

«Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології»: збірник наукових праць.

1. Збірник включений до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук в галузях медицини, біології та фармації, затвердженого постановою президії ВАК України від 14.10.2009 р. № 1-05/4 (Бюлетень ВАК України 2009. - № 11. - С. 9.).

2. До публікації у збірнику приймаються рукописи, що містять результати оригінальних біологічних, медичних, фармацевтичних досліджень, лекцій, огляди літератури, клінічні спостереження, наукову інформацію, рецензії та інші матеріали, що раніше не були опубліковані.

3. Мова публікації – українська, російська. Обов'язково надається англomовний варіант статті.

4. Стаття друкується у форматі А4 (береги: лівий – 3 см, правий – 1,5 см, верхній та нижній – по 2 см) через 1,5 інтервали у текстовому редакторі Word for Windows без ручних перенесень шрифтом Times New Roman Сур 14. Обов'язково слід вказувати поштову адресу, телефон, бажано адресу електронної пошти того, з яким буде вестися листування.

5. Кожна стаття на початку повинна нести таку інформацію: індекс УДК, назва без використання абревіатур, ініціали та прізвища авторів, установи, де виконувалася робота.

6. Текст оригінальних досліджень має такі розділи: вступ, мета, матеріали та методи дослідження, отримані результати та їх обговорення, висновки.

7. Обов'язково вказується зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами (з зазначенням державного реєстраційного номеру).

8. Наприкінці публікуються резюме та ключові слова (3-5 слів або словосполучень) трьома мовами (українською, російською та англійською). Кожне резюме повинно мати обсяг до 200 слів і містити прізвища авторів, назву роботи, висвітлювати мету дослідження, методи, результати та висновки.

9. Матеріал може ілюструватися таблицями, рисунками, діаграмами, мікрофото та ін. Ілюстрації наводяться після їх першого згадування.

10. Висновки мають перспективи подальших досліджень.

11. Список літератури оригінальних робіт повинен бути обсягом 10-20 джерел (не менше 2-х латиницею), оглядів, лекцій – 40 джерел. Розташування джерел – за алфавітом. Посилання на бібліографічні джерела в тексті даються в квадратних дужках. Спочатку приводяться роботи українською та російською мовами, потім – іноземними в оригінальній транскрипції. Оформлення переліку літератури проводиться відповідно до вимог Державного стандарту 2006 року (бюл.ВАК 2008, № 3).