

Л. А. Пересада
ИНВАЗИВНЫЙ ЛЕГОЧНОЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ — СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Украинская детская специализированная больница "ОХМАТДЕТ", г. Киев

Аспергиллы широко распространены в мире, существуют повсюду в окружающей среде. Грибковые споры постоянно имеются в воздухе в виде биоаэрозоля и ингалируются макроорганизмами. Споры могут обсеменять слизистую оболочку дыхательных путей, параназальных синусов и, благодаря малым размерам (2,5–3,0 мкм), достигать альвеол. Однако у большинства людей эта инфекция протекает, как правило, незаметно или носит локализованный характер [3]. В настоящее время уже известно более 600 видов аспергилл, но лишь немногие патогенны для человека [14].

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, 2, 3, 6, 14].

Аспергиллы могут проникать в легочные ткани в качестве сапрофитов, аллергенов или инвазивного возбудителя. Таким образом, в зависимости от преморбидного фона, возникают три основные формы легочного аспергиллеза — сапрофитный аспергиллез (аспергиллёма), аллергический бронхопульмональный аспергиллез и инвазивная *Aspergillus*-пневмония [8, 14].

Инвазивный легочной аспергиллез (ИЛА) является наиболее тяжелой формой заболевания. Данная инфекция всегда жизнеугрожающая. К основным факторам риска развития инвазивного аспергиллеза относятся пролонгированная кортикостероидная терапия, иммуносупрессивная терапия после трансплантации костного мозга или органной трансплантации, наличие болезни "трансплантат против хозяина", апластическая анемия, цитотоксическая антинеопластическая терапия, вызывающая глубокую и длительную нейтропению. Частоту возникновения аспергиллеза в клинике определяет уровень контаминации плесневыми грибами воздуха в стационаре [2]. Крайне редко заболевание возникает у лиц вне иммуносупрессии [1, 2, 3, 7, 8, 14]. Адекватное количество циркулирующих фагоцитирующих клеток — главный фактор ограничения инвазии грибов рода *Aspergillus* [1].

Различные причины обуславливают высокую патогенность этих микроорганизмов в условиях иммуносупрессии. Продукция эластазы, рибонуклеотоксина и других экстрацеллюлярных токсинов являются ведущими факторами патогенеза инвазивного аспергиллеза. Гифы аспергилл пенетрируют, вероятнее всего, при помощи освобождения протеиназ и фосфолипаз, слизистую оболочку бронхов и прилегающую легочную ткань, которая реагирует некротическим пневмонитом. Аспергиллы обладают тропизмом к кровеносным сосудам. Они проникают в сосудистые стенки, где происходит их дальнейший рост, следствием этого процесса может быть тромбоз сосуда и инфаркт перфузионнозависимой области ткани легкого или гематогенная диссеминация и вовлечение в патологический процесс отдаленных тканей [11]. Трудность для врачей состоит в том, что, как правило, грибковые инфекции малосимптомны на ранних стадиях, причем часто ни лабораторные, ни рентгенологические 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 [4, 9].

Чаще всего инвазивный 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, 2, 3, 14].

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

Несмотря на то, что врачи не всегда располагают убедительными доказательствами в пользу инвазивного аспергиллеза лёгких, приходится назначать лечение, основываясь на предположении о данном заболевании у тяжелых больных с иммунологическими нарушениями. Ключевыми факторами успешной терапии является восстановление уровня гранулоцитов, состояние ремиссии у пациентов с лейкемией или снижение интенсивности иммуносупрессии после трансплантации костного мозга [14]. Летальность при инвазивном легочном аспергиллезе достигает 90 % в случае поздней диагностики. Прогноз заболевания зависит от локализации и распространенности патологического процесса в легочной ткани.

Основным препаратом в лечении инвазивного 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. Однако есть сведения о том, что при незамедлительном назначении амфотерицина В у всех пациентов в состоянии фебрильной нейтропении, имеющих легочные инфильтраты, положительный результат был достигнут в 78 % случаев [10]. 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].

При инвазивном легочном аспергиллезе иногда применяется хирургическое иссечение очага, так как массив-



Рис. Рентгенограмма легких больной Л. от 23. 12. 2002 г.

ные легочные кровотечения у пациентов в состоянии иммуносупрессии в 10–15 % являются причиной смерти [4, 13]. Хирургическую резекцию поврежденной зоны осуществляют для предупреждения легочного кровотечения при центрально расположенном очаге (вблизи средостения) [15].

Клинический случай

Пациентка Л., 13 лет, поступила в отделение онкогематологии УДСБ "ОХМАТДЕТ" 18. 11. 2002 г. в тяжелом состоянии. Тяжесть была обусловлена фебрилитетом, глубокой анемией, геморрагическим синдромом в виде множественных кровоизлияний на коже и слизистых, маточным кровотечением. В анализе крови при поступлении $L = 1,2 \times 10^9 / л$ (лимфоциты — 91 %, моноциты — 3 %, сегментоядерные — 6 %), $Hb = 50 г/л$, эритроциты $1,6 \times 10^{12} / л$, тромбоциты $8,0 \times 10^9 / л$. Рентгенограмма органов грудной клетки (ОГК) при поступлении: легочные поля без очагово-инфильтративных теней, корни легких структурны.

Из анамнеза известно, что девочка за 3 недели до поступления перенесла респираторную вирусную инфекцию в тяжелой форме, высоко лихорадила, получала 4–5 раз в сутки жаропонижающие средства в условиях инфекционного стационара. Геморрагический синдром дебютировал носовым кровотечением через 2 недели от начала заболевания, тогда же в анализе крови выявлена панцитопения.

На основании данных клинической картины, повторных исследований периферической крови и костного мозга, гистологического исследования трепанобиоптата подвздошной кости был выставлен диагноз: *приобретенная апластическая анемия*, тяжелая форма.

С 26. 11. 2002 г. пациентка получала иммуносупрессивную терапию, включающую циклоsporин А per os, анти-тимоцитарный иммуноглобулин в/в, метилпреднизолон в/в, а также гранулоцитарный колониестимулирующий фактор нейпоген и эритроцитарный колониестимулирующий фактор эпрекс п/к, с заместительной целью трансфузии эритроцитарной массы при $Hb < 60 г/л$, тромбоконцентрации при уровне тромбоцитов $< 10 \times 10^9 / л$. Состояние агранулоцитоза сопровождалось эпизодами фебрилитета, язвенно-некротическим поражением слизистой ротовой полости с геморрагическим компонентом, в связи с чем проводилась системная в/в антибакте-

риальная терапия (уназин, цефтриаксон + амикин + мет-рагил, максипим + дифлюкан).

23. 12. 2002 г. (6-е сутки нормальной температуры на фоне комбинации максипим+дифлюкан) у девочки появились жалобы на боль в области правого надплечья, быстро распространившуюся на всю правую руку, боль при глубоком вдохе в правой половине грудной клетки. Объективно: ЧД — 22 в мин., ЧСС — 104 в мин., $t = 37,3^\circ$, дыхание проводится во все отделы легких, ослаблено по передней поверхности справа, хрипов нет. Через 2-е суток появились сухой кашель, кровохарканье. В анализе крови $L = 0,2 \times 10^9 / л$, $Hb = 68 г/л$ (после трансфузии эритроцитарной массы), тромбоциты — $15 \times 10^9 / л$.

На рентгенограмме ОГК от 23.12. — затемнение верхней доли правого легкого, в нижних отделах справа усиление легочного рисунка, слева легочные поля без особенностей (рис.).

Учитывая развитие данной клинической картины на фоне антибиотика широкого спектра действия, а также большую вероятность возникновения у таких пациентов грибковой инфекции, в те же сутки проведена коррекция антибактериальной терапии — в/в меронем + фунгизон (1 мг/кг). Однако состояние ухудшалось в течение 72 ч: навязчивый сухой кашель, усиление боли в грудной клетке, фебрилитет, интенсивная головная боль. Клинических признаков легочной недостаточности не было. Аускультативная картина изменилась в сторону ослабления дыхания над всей поверхностью правого легкого, хрипы не регистрировались.

Рентгенограмма ОГК от 30. 12.: справа отмечается отрицательная динамика за счет увеличения протяженности затемнения в нижние отделы легких, в нижне-латеральном отделе справа — плевральный выпот, латеральный отдел купола диафрагмы не контурируется, слева легочные поля без очагово-инфильтративных теней.

УЗИ легких от 03. 01. 2003 г.: правое легкое поджато, в плевральной полости большое количество свободной жидкости (выше уровня лопатки), левая плевральная полость без особенностей.

Учитывая клинические данные и результат УЗИ легких, произведена плевральная пункция, получено около 400 мл жидкости. Бакпосев экссудата роста микроорганизмов не дал. Бакпосевы крови в динамике отрицательные.

Пациентка консультирована фтизиатром, туберкулез исключен.

Компьютерная томография от 14. 01. 2003 г.: в легких справа определяется инфильтрация в верхней и нижних долях с наличием распада в верхней доле и образованием шаровидной полости, в S6 субплеврально участки распада, костальная и междолевая плевра утолщена.

В связи с имеющимся преморбидным фоном (агранулоцитоз как проявление основного заболевания, иммуносупрессивная терапия), отсутствием эффекта от проводимой терапии (меронем+фунгизон), были использованы последовательно следующие комбинации антибактериальных препаратов:

— ципринол в/в + эдицин в/в + метрагил в/в + фунгизон (1,5 мг/кг)

— фосфомицин в/в + фунгизон

— рифампицин per os + ровамицин в/в + фунгизон, а также использовались в/в сандоглобулин, муколитические препараты.

Тяжесть состояния усугубилась повышением АД до 140/90, развитием ишемии миокарда (по данным ЭКГ),

снижением сократительной способности сердца (по данным ЭхоКГ), проявившими себя тахикардией до 140 уд./мин, возникновением периферических отеков, увеличением печени, поэтому к терапии были добавлены дигоксин, верошпирон, кардиотрофические препараты в/в.

В связи с критически низким уровнем тромбоцитов у пациентки, опасностью проведения инвазивных методов исследования на этом фоне, невозможностью обеспечения адекватной заместительной трансфузии тромбоконцентрата, бронхоскопия была отсрочена и проведена 24. 01. 2003 г. (под общей анестезией). Данные бронхоскопии: слизистая бронхов атрофична, цианотичного цвета, инъецирована, верхнедолевой бронх расположен типично, просвет щелевидной формы, при изменении положения головы видны сероватые налеты. Произведен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с последующим бактериологическим исследованием промывных вод.

По результатам микробиологического исследования получен рост микроорганизмов: *Aspergillus fumigatus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*. Учитывая чувствительность к антибактериальным препаратам, проведена коррекция терапии:

— норфлоксацин 500 мг дважды в сутки в/в — 14 дней

— фунгизон 1,5 мг/кг — 1 месяц с последующей редукцией дозы до 1 мг/кг и продолжение введения еще в течение месяца.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (нейпоген, граноцит) пациентка получала до восстановления уровня гранулоцитов более 1000×10^9 /л, что составило 92 введения.

На фоне проведенного лечения отмечалась позитивная клиническая динамика — нормализация температуры, боль в грудной клетке не беспокоит, отсутствие признаков сердечной недостаточности, повышение общей активности, а также тенденция к нормализации показателей крови. Однако по утрам сохранялись приступы кашля с выделением обильной мокроты серо-желтого цвета, провоцирующие рвоту.

КТ от 17. 03. 2003 г.: инфильтрация в нижней и средней долях правого легкого не определяется, сохраняется полость верхней доли $5,8 \times 5,0$ см с шаровидным образованием внутри.

В течение 3-х месяцев (апрель-июнь 2003 г.) девочка в амбулаторных условиях продолжила иммуносупрессивную терапию основного заболевания (циклоsporин А), а также получала антимикотическую терапию интраконазолом 400 мг/сут.

В начале мая отмечался эпизод кровохарканья, за помощью в медучреждения не обращались. 30. 06. 2003 г. — гипертермия до 40° , длительный приступ кашля, боль в грудной клетке, была госпитализирована в отделение реанимации ОДБ г. Хмельницкого в связи с развившимся на этом фоне легочным кровотечением. Через 3 дня после стабилизации состояния реанимобилем пациентка была доставлена в отделение онкогематологии УДСБ "ОХМАТДЕТ".

Бронхоскопия от 07. 07. 2003 г.: слизистая незначительно гиперемирована, секрета в бронхах нет. Справа в области устьев сегментарных бронхов грануляции синюшно-фиолетового цвета, слизистая не кровоточит. Проведен БАЛ.

При микробиологическом исследовании промывных вод выделены колонии *Aspergillus fumigatus* и *Candida guilliermondii*, чувствительные к фунгизону.

КТ от 11.07. 2003 г.: на фоне выраженных инфильтративных изменений в верхней доле справа определяется полость распада до $3,7 \times 2,4$ см с наличием секвестра внутри, костальная плевра на этом уровне утолщена, верхняя доля справа резко уменьшена в объеме, в средней доле тяжистый фиброз. Левое легкое без видимых патологических изменений.

Консультирована торакальным хирургом. Учитывая неэффективность консервативной терапии, угрозу возникновения повторно легочного кровотечения, предложено оперативное лечение.

30. 07. 2003 г. после предварительной подготовки проведена операция — торакотомия, верхняя плеврэктомия справа. Ранний постоперационный период без осложнений.

Гистологически подтвержден инвазивный аспергиллез.

При повторных контрольных обследованиях через 3, 6 и 12 месяцев после операции пациентка сохраняет клинико-гематологическую ремиссию, легочная патология не выявлена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов Н. П., Митрофанов В. С., Чернопотова Р. М. Аспергиллезная инфекция; подходы к её диагностике и лечению // Проблемы мед. микологии — 2002 — № 4 (1) — С. 13–20.
2. Клясова Г. А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы // Современная онкология — 2001 — № 3 — С. 21–24.
3. Руцкая Е. А. Аспергиллез лёгких // Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы лучевой диагностики" — Минск, 2001 — С. 75–81.
4. Caillot D, Mannone L, Cuisenier et al. Role of the early diagnosis and aggressive surgery in the management of the invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients // Clin. Microbiol. Infect — 2001 — V. 2 — № 7 — P. 54–61.
5. Denning D. W. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis // Clin. Infect. Dis — 1996 — № 23 — P. 608–615.
6. Manuel R. J., Kibbler C. C. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis // J. Hosp. Infect. — 1998 — № 29 — P. 95–109.
7. Rappstein J., Cremer J, Bodey G. Opportunistische Pilzinfektionen // Medco Verlagsgesellschaft — Munchen, 1998 — S. 31–38.
8. Rame F. S. Nosocomial aspergillosis: how much protection for which patients? // Infect. Control Hosp. Epidemiol — 1998 — № 10 — P. 296–298.
9. Risse F, Glasmacher A, Gorschluter M. et al. Invasive Aspergillus-Infektionen in der hamatologischen Onkologie — eine Einfuehrung // Hyg. Med — 1995 — № 11 — S. 543–548.
10. Ruhnke M. Pilzinfektionen bei abwehrgeschwachten Patienten // Onkologie — 1999 — № 5 — P. 712–733.
11. Steinmetz H. T., Cornely O. A. Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten // Proceedings of the 5th International Symposium "Controversies in Diagnosis Mykosen" — 2001 — № 1 — S. 14–32.
12. Stevens D. A., Kan V. L., Judson M. A., Morrison V. A. Practical recommendations of aspergillosis treatment // Clin. Infect. Dis — 2000 — № 30 — P. 676–709.
13. Tamm M., Reichenberger F., Dalquen P. et al. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in neutropenic patients with hematologic diseases // The Tenth International Symposium on Infection in the immunocompromised Host — Davos, Schweiz — 1998 — P. 23–26.
14. Van't Wout J. W., Kullberg B. J., Meis J. F., Reiss P. Грибковые инфекции у пациентов с нарушенным иммунитетом // Русский медицинский журнал — 1996 — № 3 (12) — С. 23–35.
15. von Eiff M., Roos N., Schulten R. et al. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival // Respiration — 1995 — № 62 — P. 341–347.