

Е. М. Рекалова, И. В. Лискина, Л. М. Загаба, Л. Ф. Ломтева, Н. В. Брянский СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА, ОСЛОЖНИВШЕГОСЯ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ВИПАДОК ХРОНІЧНОГО НЕКРОТИЗУЮЧОГО ЛЕГЕНЕВОГО АСПЕРГІЛЬОЗУ, УСКОДНЕНОГО ЕМПІЕМОЮ ПЛЕВРИ: КЛІНІКО- МОРФОЛОГІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

О. М. Рекалова, І. В. Ліскіна, Л. М. Загаба, Л. Ф. Ломтева,
М. В. Брянський

Резюме

За останні десятиліття спостерігається зростання кількості випадків аспергиллеза легких, що пов'язано як зі збільшенням кількості іммунокомпromетированих пацієнтів, так і з поліпшенням діагностики.

Хронічний некротизуючий легеневи аспергільоз – відносно рідкісне захворювання, що становить приблизно 5 % всіх випадків аспергиллеза легких.

Описаний випадок хронічного некротизуючого легеневого аспергиллозу у жінки 28 років з легкою формою міастенії через 12 років після операції з приводу тимомы з видаленням лівої верхньої частки правої легенеї та проведення хіміо- та променевої терапії. За 2 останніх роки одержала два коротких курси глюкокортикостероїдної терапії середніми дозами. Розвиток тяжкої пневмонії супроводжувався резистентністю до антибіотикотерапії, некрозом верхньої частки легенеї та формуванням обмеженої емпієми. Діагноз аспергиллозу був верифікований гістологічним дослідженням.

Ключові слова: мікоз, хронічний некротизуючий аспергільоз легень, аспергільоз плеври, діагностика.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 3, С.65–71.

Рекалова Олена Михайлівна

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Завідучка лабораторії клінічної імунології

Доктор медичних наук

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,

Тел.: 380 44 275 42 22, pulmonol@ifp.kiev.ua

A CASE OF CHRONIC NECROTIZING PULMONARY ASPERGILLOSIS COMPLICATED BY THE EMPYEMA: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL OBSERVATION

E. M. Rekalova, I. V. Liskina, L. M. Zagaba, L. F. Lomteva,
N.V. Bryansky

Abstract

Over the past decades, there has been an increase in the number of cases of pulmonary aspergillosis, which is associated with both the increase in the number of immunocompromised patients and the improvement of diagnosis.

Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis is a relatively rare disease, accounting for approximately 5 % of all cases of pulmonary aspergillosis.

A case of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis complicated by the empyema in 28 years old woman with mild myasthenia 12 years after operative removal of thymoma and the left upper lobe of the right lung, chemotherapy and radiation therapy, is described. Over the last 2 years she has received two short medium doses courses of glucocorticoid therapy. The development of severe pneumonia was accompanied by resistance to antibiotics, necrosis of the upper lobe and the formation of a limited empyema. The diagnosis of aspergillosis was verified by histological examination.

Key words: mycosis, chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, aspergillosis of the pleura, diagnosis.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3:65–71.

Elena M. Rekalova

SI «National Institute of phthisiology and pulmonology
named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

Head of the Laboratory of Clinical Immunology

MD, Ph.D.

03680, Kyiv, 10, M. Amosov str.

Tel.: 380 44 275 42 22, pulmonol@ifp.kiev.ua

За последние десятилетия наблюдается возрастание количества случаев аспергиллеза легких [8]. Так, число больных с первичным аспергиллезом в Великобритании за период с 1999 по 2015 год увеличилось почти в четыре раза [15], что связано как с увеличением количества иммунокомпromетированных пациентов, так и с улучшением диагностики. В странах с умеренным климатом в 80–90 % случаев легочного аспергиллеза наиболее часто выявляется вид микромицетов *Aspergillus fumigatus* [16]. Реже могут выявляться *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* [12].

Среди различных форм аспергиллеза легких для практического врача удобным является выделение четырех его клинических форм, возникновение которых, в основном, зависит от состояния иммунной системы больного: инвазивный аспергиллез, хронический некротизующий аспергиллез, аспергиллома, аллергический бронхолегочный аспергиллез [2, 4].

Европейским обществом клинической микробиологии (ESCMID) и Американским обществом инфекционных болезней (IDSA) предложен новый вариант назва-

ния хронического некротизующего легочного аспергиллеза (ХНЛА) — подострый инвазивный аспергиллез [14, 21].

По клиническим проявлениям ХНЛА представляет собой пограничную форму между инвазивным аспергиллезом легких, проявляющимся пневмонией, и аспергилломой [3]. Рентгенологически он выглядит как участок уплотнения с полостью или без нее (с прогрессированием в течение нескольких недель-месяцев), часто — в верхних долях легких [11]. ХНЛА обычно встречается у пациентов с сахарным диабетом, недоеданием, алкоголизмом, преклонным возрастом, при длительном приеме глюкокортикоидов или других умеренной силы иммуносупрессантов, хроническом обструктивном заболевании легких, коллагенозах, при лучевой терапии, нетуберкулезной микобактериальной инфекции или ВИЧ-инфекции и других заболеваниях [14].

Клиническая картина варьирует в зависимости от выраженности иммуносупрессии у больного: как правило, чем меньше иммуносупрессия, тем меньше клинических симптомов. Чаще всего отмечается небольшой кашель с мокротой, часто с лихорадкой, потерей в весе, иногда с острыми симптомами пневмонии.

В целом ХНЛА обычно регистрируется у пациентов со слабо- или умеренно выраженной иммунокомпрометацией через 1–3 месяца после выявления при отрицательной рентгенологической динамике с прогрессирующим инфильтративных изменений, формированием «абсцессов», полостей.

Как правило, диагноз ХНЛА является трудным и основывается на комплексе критериев, включающих клинично-анамнестические данные, результаты рентгенологического исследования и компьютерной томографии (КТ) легких, лабораторных исследований, включающих выделение культуры *Aspergillus spp.* из биологических образцов, доказательства иммунологического ответа на *Aspergillus spp.*, гистологическое исследование биопсийного материала [9, 13, 16].

Внутривенное контрастное исследование (КТ-ангиографию) при базовой компьютерной томографии перед началом терапии может быть полезным, в частности, для оценки возможного кровохарканья [14]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) нецелесообразна, поскольку аспергиллез является одной из причин положительного ПЭТ-сканирования, не связанного со злокачественными новообразованиями [7].

Бронхоскопическое обследование дает возможность провести дифференциальную диагностику с опухолками, туберкулезом и другими заболеваниями, получить бронхоальвеолярный смыв (БАС) для исследований, материал для гистологического изучения.

Чувствительность микробиологического метода невысока и составляет в среднем 50 %. При этом однократное микробиологическое выявление аспергилл в мокроте иммунокомпетентного больного не является основанием для достоверного диагноза в связи с широкой распространенностью микромицета как сопутствующего микрокροорганизма при различных патологиях [17, 23]. Наличие *A. fumigatus* в БАС более достоверно и гораздо чаще свидетельствует о микозе, а не о колонизации [24].

Гистологическое подтверждение ХНЛА основывается на обнаружении гифов, инвазирующих в паренхиму легких.

Все пациенты с подозрением на ХНЛА должны быть протестированы на специфические антитела IgG к *A. fumigatus* в сыворотке крови (методом иммуноферментного анализа) или преципитаты (методом двойной радиальной иммунодиффузии в геле, иммуноэлектрофореза, иммунофлюоресценции). Чувствительность метода при аспергилломе превышает 90 %, данные о специфичности неизвестны, но антитела к *A. fumigatus* обнаруживаются в сыворотке 50 % здоровых, постоянно контактирующих с микромицетом. Титр антител не коррелирует с тяжестью ХНЛА, на фоне успешной терапии падает медленно и практически не исчезает. Резко возрастающий титр антител обычно является признаком терапевтической неудачи или рецидива и дублируется для исключения лабораторных ошибок. Очень высокие титры антител чаще встречаются у пациентов с аспергилломой и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом [10, 22]. Ложноотрицательные результаты часты у пациентов с выраженной иммуносупрессией, среди лиц, получаю-

щих глюкокортикоидные препараты, при ВИЧ-инфекции с низким количеством CD4+клеток, при не-*fumigatus* аспергиллезной инфекции, а также клинически схожем хроническом легочном кавитарном гистоплазмозе, кокцидиомикозе и поражении легких *Scedosporium spp.* [14].

Среди лабораторных тестов для диагностики инвазивного аспергиллеза возможно применение галактоманного теста (ELISA-методом), который заключается в определении в сыворотке крови БАС галактоманного антигена *A. fumigatus*, являющегося составляющим их клеточных стенок и высвобождающегося во время активного роста мицелия. Чувствительность сывороточного галактоманна при инвазивном аспергиллезе — 23–67 %, специфичность — 63 %; в БАС чувствительность более высокая — 77–86 %, специфичность — 77 %, что обосновывает преимущества использования БАС при диагностике аспергиллеза [14]. Однако к его недостаткам относится возможность ложнопозитивных результатов при лечении бета-лактамами антибиотиками (пиперацillin-тазобактамом, амоксициллин-клавуланатом и др.) и противогрибковыми средствами из-за наличия в их составе фунгального галактоманна, недостаточная информативность при «вялой» фазе процесса с отсутствием интенсивного роста гриба, а также у иммунокомпетентных пациентов [11].

Определение в сыворотке крови бета-д-глюкана (Beta-d-Glucan) и ПЦР-метод (в мокроте, БАС) более информативны при диагностике инвазивного аспергиллеза у иммунокомпрометированных больных, чем при ХНЛА [20].

Имеют перспективу недавно разработанные недорогие устройства для быстрой диагностики (до 15 минут) аспергиллеза и других грибковых инфекций — одноразовое устройство для выявления аспергилл в поперечном потоке (Aspergillus-Lateral-Flow Device), основанное на использовании моноклональных антител, а также электронный нос (eNose), анализирующий состав выдыхаемых больным летучих органических соединений, характерных для жизнедеятельности микромицетов [18, 20].

Дифференциальная диагностика проводится с туберкулезом, раком легких с некрозом, пневмонией и абсцессом легкого, неспецифическим воспалением кист в легком, инфарктом легкого, васкулитами, другими микозами (с хроническим легочным кавитарным гистоплазмозом, кокцидиомикозом, поражением легких *Scedosporium spp.*, что можно заподозрить по анамнезу путешествий). При этом ХНЛА может развиваться на фоне основного заболевания, требующего лечения.

Согласно последним рекомендациям ESCMID и IDSA больных с ХНЛА следует лечить так же, как больных с инвазивным аспергиллезом [14, 21].

Препаратом выбора является вориконазол, который следует вводить внутривенно (6 мг/кг каждые 12 часов в 1-й день, затем по 4 мг/кг каждые 12 часов) или в таблетках (200–300 мг каждые 12 часов). Альтернативное лечение предусматривает в качестве терапии первого ряда внутривенное применение липосомального амфотерицина В или инфузий изавуконазола. При резервной терапии применяют липидный комплекс амфотерицина

В (ABLC) внутривенно, каспофунгин внутривенно, микафунгин внутривенно, позаконазол (суспензия per os, таблетки, внутривенно), итраконазола суспензию per os. Первичная комбинированная терапия обычно не рекомендуется. Добавление второго агента или переход на резервную терапию может применяться лишь в отдельных случаях.

После такого интенсивного курса лечения, как правило, необходима длительная (в среднем 6 месяцев) противогрибковая терапия триазолами (итраконазол, вориконазол, позаконазол).

Смертность от ХНЛА снизилась в связи с применением в практике новых противогрибковых препаратов, и, по данным 2008–2009 гг., составляла примерно 33–57 % для ХНЛА из-за частого сочетания данного заболевания с тяжелым основным фоновым заболеванием [1, 11].

В целом, вплоть до настоящего времени, лечение больных ХНЛА представляет значительные сложности в клинической практике [6].

Клиническое наблюдение

Больная Б., 28 лет, поступила в клинику ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» (НИФП) 20.09.2016 г. с жалобами на сильный приступообразный кашель с выделением водянистой, лимонного оттенка, мокроты до 100 мл в сутки, одышку при умеренной физической нагрузке, при разговоре, осиплость голоса, повышение температуры тела до 38° С, общую слабость.

За 2,5 месяца (июнь–июль 2016 г.) до поступления в НИФП отмечала покашливание без повышения температуры. На рентгенограмме и КТ легких 05.07.16 г. (рис. 1) выявлялся участок неравномерного уплотнения в верхней доле правого лёгкого с полостями деструкции. Был установлен диагноз негоспитальной верхнедолевой

пневмонии, в связи с чем больная амбулаторно получила курс антибиотикотерапии.

Отметим, что на архивной рентгенограмме, сделанной 1,5 года назад, определялись практически такие же изменения.

Пациентка сдала мокроту на микроскопическое и микробиологическое исследование на выявление микобактерий туберкулеза (с отрицательными результатами).

Через 1,5 месяца после описанного эпизода состояние резко ухудшилось: повысилась температура тела до 39° С, появился сильный кашель с выделением большого количества гнойной мокроты. Лечилась амбулаторно и стационарно по месту жительства с диагнозом негоспитальной пневмонии с отрицательной рентгенологической динамикой — с увеличением инфильтрации и размеров полостей в верхней доле слева, появлением новых очагов инфильтрации слабой интенсивности в обоих легких (рис. 2).

Из анамнеза жизни известно, что 12 лет назад (2004) у нее была диагностирована миастения и тимомы, в связи с чем больная получила два курса химиотерапии в течение двух месяцев, после чего выполнено удаление опухоли, а также в связи с прорастанием в легкие была удалена верхняя доля левого легкого. После этого проведен один курс лучевой терапии и в последующем — еще два курса химиотерапии, после чего больная, с ее слов, перенесла простуду с очень сильным кашлем.

В связи с проявлениями миастении 2 года назад впервые после операции ей был назначен метилпреднизолон по 24 мг в сутки с улучшением состояния через 3 месяца и постепенной отменой препарата.

5 месяцев назад в связи с усилением проявлений миастении был также назначен курс метилпреднизолона по 24 мг в сутки с постепенным снижением до 12 мг в сутки.

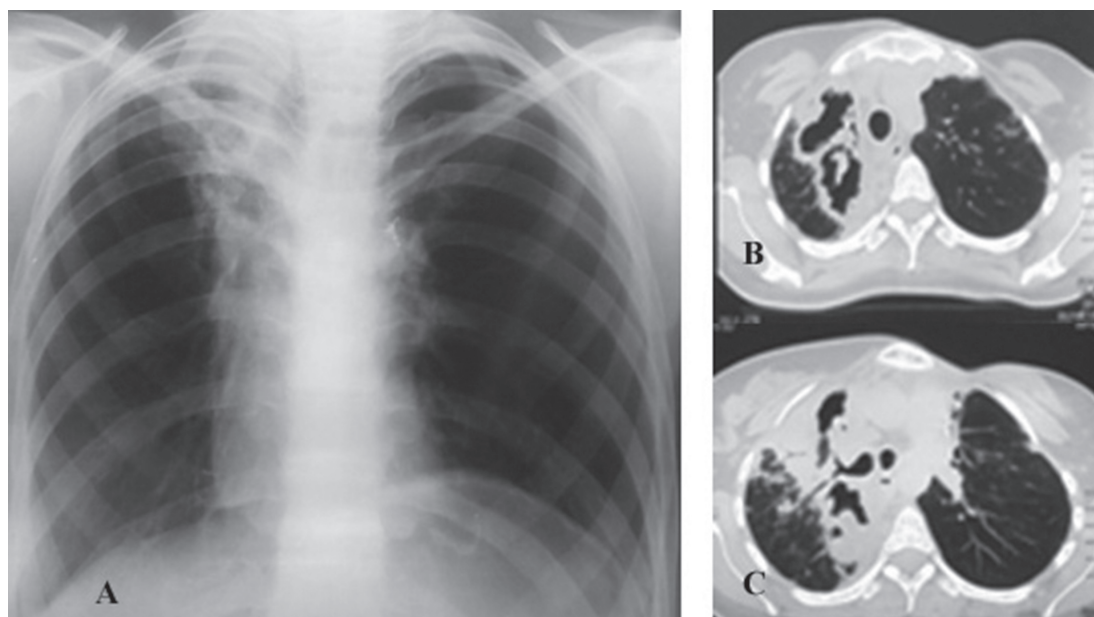


Рис. 1. А — рентгенограмма больной Б. от 05.07.16 г.; В, С — срезы КТ легких от 06.07.16 г.: в области уменьшенной в объеме верхней доли правого лёгкого — неравномерное уплотнение, полости деструкции, бронхоэктазы. Слева — состояние после резекции верхней доли: объёмное уменьшение лёгкого, деформация корня с танталовыми скобками в нём, релаксация купола диафрагмы.

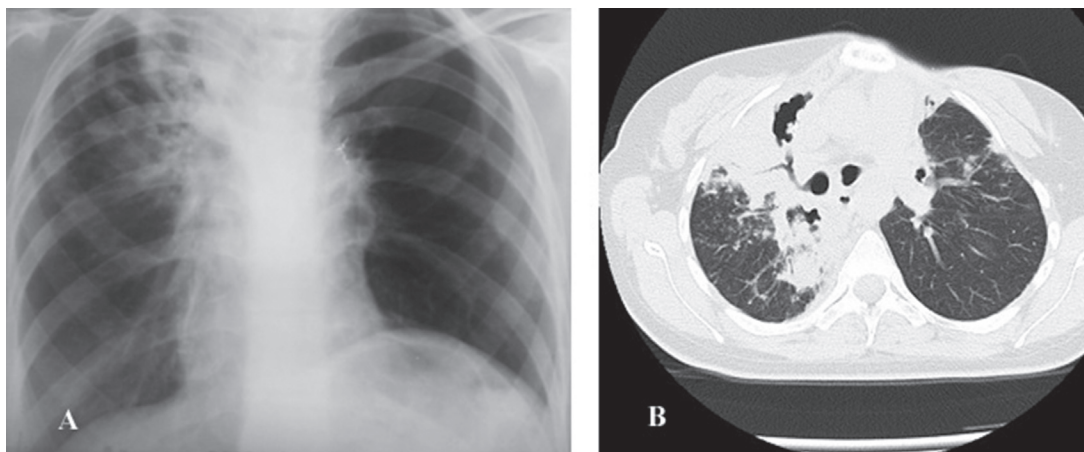


Рис. 2. А — рентгенограмма больной Б. (14.09.16 г.): увеличение явлений инфильтрации и размеров полостей в верхней доле правого лёгкого, появление свежих участков инфильтрации в S6 справа; В, С — срез КТ на уровне бифуркации трахеи (22.09.16 г.): справа верхняя доля уменьшена в размерах, на фоне консолидации паренхимы определяются тракционные бронхоэктазы, полости деструкции размерами 34×26 мм, 46×20 мм, с неровным внутренним краем и плотными включениями; справа в средней доле и в S6, слева в верхне-средних отделах — очаговая инфильтрация слабой интенсивности.

Объективный статус при поступлении в стационар: состояние удовлетворительное. Отмечается небольшая гнусавость голоса, блефароптоз, со слов больной — нарушение глотания, жевания (проявления миастении). Тоны сердца приглушены, ритмичны, тахикардия (125/мин). Форма грудной клетки асимметрична. Частота дыхания — 22 в минуту. Аускультация легких — дыхание жесткое, сухие жужжащие, единичные влажные хрипы под правой ключицей. Другие органы и системы без особенностей.

На бронхоскопии выявлен двусторонний гнойный бронхит.

Диагноз при поступлении: негоспитальная верхне-долевая полисегментарная абсцедирующая пневмония справа с множественными полостями распада, тяжелое течение, 4 группа, на фоне иммуносупрессии в связи с глюкокортикоидной терапией по поводу миастении (12 мг метипреда в сутки в течение 5 месяцев на момент госпитализации), состояние после удаления тимомы и верхней доли левого легкого (2004), ЛН II ст.

В анализах мокроты: характер мокроты — гнойный, лейкоциты в стадии деструкции покрывают все поле зрения, местами — скопления эозинофилов.

Роста микрофлоры в мокроте при поступлении в стационар не выявлено. Позднее, через 1 неделю антибиотикотерапии, в мокроте выявлен рост *Citrobacter spp.*, грибов рода *Candida* 10^5 /мл и *Aspergillus spp.* (последние получены при микробиологическом исследовании мокроты однократно). В промывных водах бронхов трижды высеян *Citrobacter spp.*, 10^3 /мл.

Кислотостойкие палочки в мокроте при трехкратном исследовании не выявлены. Результаты 2-кратного исследования мокроты методом GeneXpert MBT/RIF на микобактерии туберкулеза негативные. Полученные через 2 месяца результаты посевов мокроты и БАС на микобактерии туберкулеза показали негативный результат.

При исследовании крови определялся лейкоцитоз $18,0 \times 10^9$ /л (за счет гранулоцитоза — 91 %), СОЭ — 58 мм/ч.

В крови установлен повышенный уровень противотуберкулезных антител (1,759 усл. ед. при норме до 0,249 усл. ед.), уровни иммуноглобулинов (Ig) M, Ig G, Ig A, Ig E — в пределах нормы.

Больной назначены меропенем, цефепим, линезолид, флуконазол, проведение бронхиальных санаций, в результате чего рентгенологически отмечалось уменьшение инфильтрации с формированием полости распада.

Клинически сохранялся кашель с небольшим количеством мокроты, периодические подъемы температуры до фебрильных цифр. Это дало основание для подозрения на атипично протекающий стероид-индуцированный туберкулезный процесс. Проведена пробная противотуберкулезная терапия в течение двух недель с отсутствием эффекта.

При контрольной рентгенографии в динамике отмечено появление жидкого содержимого в верхней части правого гемиторакса и формированием ограниченной эмпиемы.

С диагнозом «Хронический абсцесс верхней доли правого легкого, хроническая ограниченная эмпиема плевры справа с бронхо-плевральным свищем» больная переведена в хирургическое отделение (17.11.2016 г.), где абсцесс был дренирован, температура снизилась до $37,2-37,4^\circ$ С по вечерам. Назначены парентерально гепацеф, метронидазол. После дренирования полости эмпиемы состояние больной улучшилось.

В мокроте выявлялись *Citrobacter spp.*, 10^4 /мл, *Klebsiella spp.*, 10^4 /мл, в промывных водах бронхов — роста микрофлоры не обнаруживалось.

Уровень С-реактивного белка в крови — 42 мг/л (норма — менее 5 мг/л), СОЭ — 55 мм/ч, лейкоцитов в крови — $12,8 \times 10^9$ /л.

На контрольной КТ легких 22.11.16 г., по сравнению с КТ месячной давности (21.10.16 г.), выявлено некоторое уменьшение полости деструкции в верхней доле справа, увеличение инфильтрации в нижней доле справа, инфильтраты в обоих легких (рис. 3).

Во время эндоскопического исследования при сохраняющихся признаках двустороннего бронхита 2–3

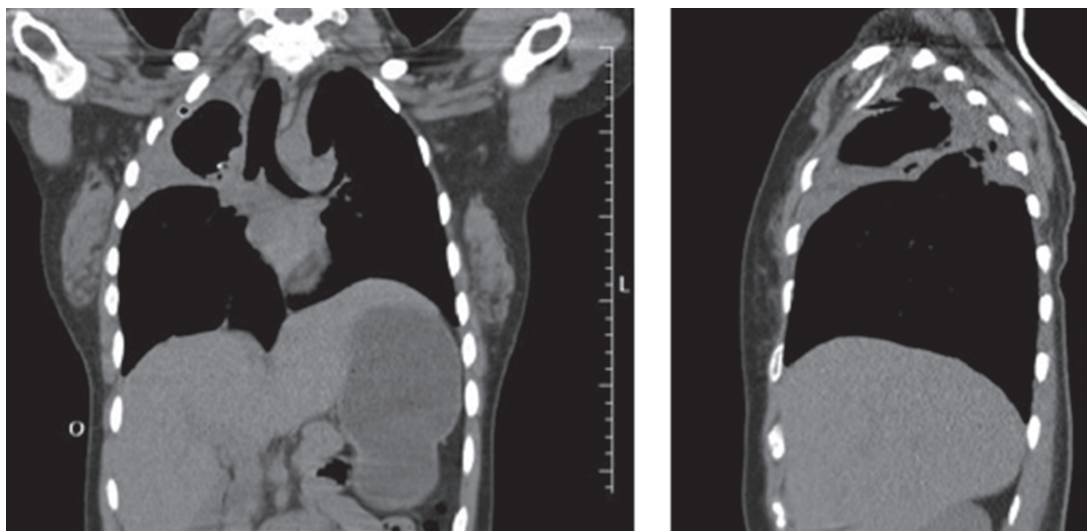


Рис. 3. КТ больной Б. от 22.11.16 г. (2 месяца терапии в стационаре). Справа в объемно уменьшенной верхней доле визуализируется полость деструкции 45×96×59 мм с дренажами, в прилежащей паренхиме явления консолидации, бронхоэктазы. Значительно и неравномерно утолщена, инфильтрирована плевро вокруг верхней доли. В нижней доле (S6) справа — фокус инфильтрации. Слева на верхушке — очаговая инфильтрация.

ст. воспаления выполнена прямая биопсия верхнедолевого бронха правого легкого.

Заключение гистологического исследования 28.11.16 г. Представлена стенка бронха. Слизистая не изменена, в подслизистой основе — признаки активного воспалительного процесса без очевидных признаков туберкулезного процесса. Ангиоматоз. Среди клеток воспалительного ряда имеется значительная примесь нейтрофильных лейкоцитов, мелкие некробиотические изменения. Очаговый фиброз подслизистой основы. Морфологические проявления — в пользу гнойного воспалительного процесса.

Через неделю (05.12.16 г.) проведена видеоторакоскопическая ревизия ограниченной эмпиемы в правой плевральной полости с биопсией париетальной плевры.

Гистологическое исследование биопсийного материала 05.12.16 г.: ткань плевры практически полностью некротизирована, в тканевом детрите определяются гифы гриба. На поверхности плевры — множественные

разрастания, «клубки» из структур гриба, по гистологическим характеристикам типичные для аспергилл (рис. 4, 5, 6). Определяются мелкие участки кальцификации, вероятно, связанные с жизнедеятельностью грибов. Заключение. Полуинвазивный аспергиллез плевры.

С учетом полученных данных установлен клинический диагноз: хронический некротизирующий легочный аспергиллез верхней доли правого легкого с формированием полостей, осложненный хронической ограниченной эмпиемой плевры на фоне иммуносупрессии в связи с глюкокортикоидной терапией (8 мг метипреда в сутки) по поводу миастении, состояние после удаления тимомы и верхней доли левого легкого (2004).

У больной после постановки дренажа продолжала повышаться температура до 37,2–37,4° С, сохранялась сильная слабость, рентген-динамика воспалительного процесса в легком была слабопозитивной.

20.12.16 г. больная начала принимать противоаспергиллезную терапию (итраконазол в таблетках — 400 мг в

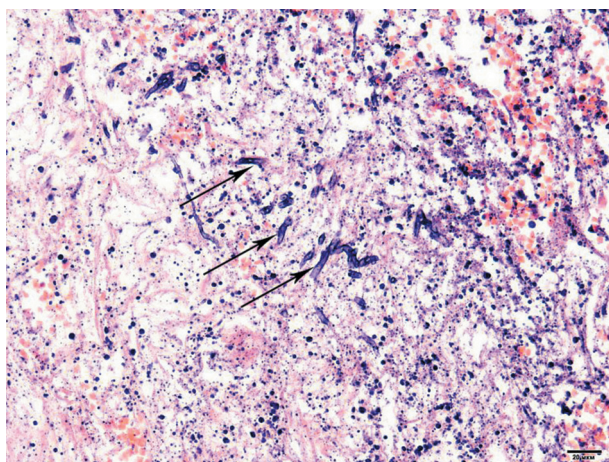


Рис. 4. В некротизированной ткани париетальной плевры определяются гифы гриба (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином (×200).

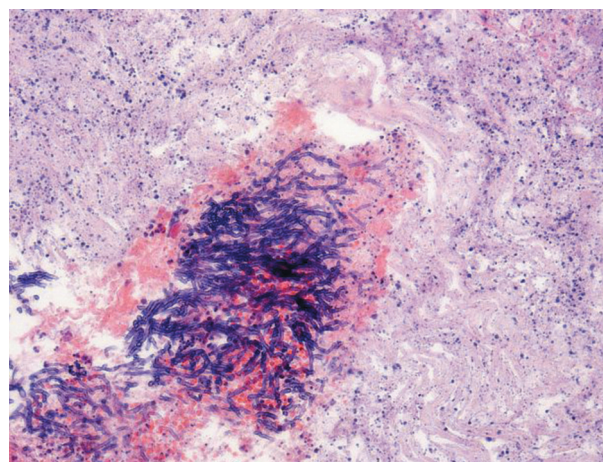


Рис. 5. Скопление гифов гриба среди детритных масс на поверхности плевральной полости. Окраска гематоксилином и эозином (×100).

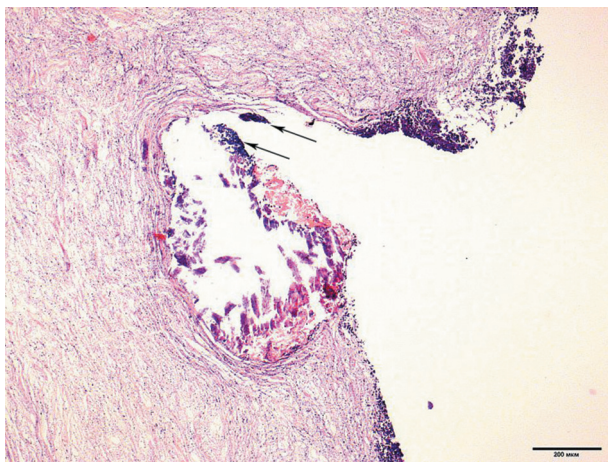


Рис. 6. Участок обызвествления в ткани плевры со структурами аспергилл (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином (×40).

сутки, позднее (по материальным обстоятельствам) — вифенд, внутривенно 10 дней, затем вновь с переходом на итраконазол), дренаж плевральной полости справа. Доза метипреда была снижена до 4 мг в сутки без ухудшения миастенических симптомов.

Самочувствие больной на фоне противогрибкового лечения существенно улучшилось: нормализовалась температура тела, снизился уровень СОЭ до 20 мм в час, появился аппетит, прибавка в весе.

Микробиологически из полости плевры 21.12.2016 г. получены *Pseudomonas aeruginosa* 10^7 / мл. Рост грибов не получен.

Пациентка продолжает лечение.

Обсуждение

Диагностика ХНЛА основывается на комбинации следующих симптомов: отрицательная динамика рентгенологических симптомов (желательно с помощью КТ), прямые доказательства инфекции *Aspergillus* или иммунологический ответ на *Aspergillus spp.*, исключение альтернативных диагнозов и, условно, общая длительность заболевания — как минимум 3 месяца [14, 19].

У больной Б.:

1. Наблюдалась отрицательная динамика рентгенологических симптомов на фоне устойчивости легочного процесса к проводимой антибиотикотерапии.

2. Получено прямое доказательство инфекции *Aspergillus* — гистологическое исследование позволило в тканях плевры выявить гифы плесневых микромицетов (по гистологическим характеристикам типичные для аспергилл).

Однократное выявление аспергилл в мокроте через 1 неделю антибиотикотерапии после поступления в стационар трудно было считать прямым доказательством инфекции, поскольку, с одной стороны, это могло быть связано с внешней контаминацией мокроты, с другой — с колонизацией дыхательных путей на фоне выраженного бактериального воспаления при существующих нарушениях архитектоники легочной ткани.

Исследования галактотрипана в крови / БАС, иммунологического ответа на *Aspergillus spp.* (противоаспергиллезный IgG) не проводились.

3. Из альтернативных диагнозов были последовательно исключены: опухоль, туберкулез легких, в последнюю очередь — бактериальная абсцедирующая пневмония, которая была расценена как сопутствующая микозу только лишь после гистологического заключения, а также нормализации температуры и улучшения клинического состояния больной в связи с назначением противоаспергиллезной терапии.

4. Общая длительность заболевания превышала 3 месяца: покашливание больная отметила в июне-июле 2016 г., когда диагностировали пневмонию, а острая клиника абсцедирующей пневмонии развилась в сентябре.

Больная имела слабо / умеренно выраженный иммунокомпрометированный статус с нарушенной архитектоникой легких, что предрасполагало к фунгальной колонизации / инфекции дыхательных путей.

12 лет назад в период выраженной иммуносупрессии в связи с несколькими курсами химиотерапии, операцией по удалению тимомы и верхней доли левого легкого из-за прорастания в нее опухоли и последующего курса лучевой терапии, 16-летняя пациентка перенесла инфекцию дыхательных путей с очень сильным кашлем. Достоверно неизвестно, с чем это было связано — с бактериальной пневмонией, подострым инвазивным аспергиллезом легких на фоне тяжелой иммуносупрессии, лучевым пневмонитом или их комбинацией. Предположительно уже тогда могли сформироваться пневмосклероз и полости в верхней доле правого легкого, но задокументированные свидетельства их наличия в прошлом подтверждены лишь архивной рентгенограммой полуторакетной давности (от 22.04.15 г.), сделанной в связи с курсом метипреда (в течение 3–5 месяцев) при отсутствии респираторных симптомов. Выявленные тогда неравномерное уплотнение, полости деструкции, уменьшение в объеме верхней доли правого легкого практически были идентичными изменениям, выявленным 1,5 года спустя в июле 2016 г. Известно, что длительно существующие нарушения архитектоники легочной ткани, особенно полостные образования, являются предрасполагающим фактором для грибкового поражения легких [5]. Анализируя ситуацию *post factum*, уже тогда больной было показано, в числе прочих, исследование мокроты на микромицеты и исследование крови на противоаспергиллезный IgG.

Второй курс преднизолонотерапии, начатый за 5 месяцев до описанного эпизода пневмонии в связи с усилением проявлений миастении (12 мг метипреда при поступлении), способствовал угнетению иммунных реакций у больной и, очевидно, появлению респираторных симптомов в июне-июле 2016 г. (покашливание без повышения температуры), возможно, обусловленных не столько бактериальной, сколько аспергиллезной инфекцией. Отметим, что больной вновь было показано исследование мокроты не только на туберкулез, но и на микромицеты с исследованием крови на противоаспергиллезный IgG.

Прогрессирование подострого инвазивного аспергиллеза легких привело к тяжелому состоянию больной в сентябре 2016 года с возникновением сильного кашля,

выделением обильной гнойной мокроты, фебрильной температурой, выраженными воспалительными изменениями в легких с массивным абсцедированием, практически некрозом верхней доли правого легкого с формированием эмпиемы плевры грибково-бактериальной этиологии (присоединение бактериальной микрофлоры было вторичным).

Таким образом, пациентка изначально относилась к группе риска в отношении оппортунистических инфекций, так как перенесла онкологическое заболевание и получила значительную иммуносупрессивную химиотерапию (12 лет назад) и на момент описанного эпизода заболевания получала глюкокортикоиды. Проникновение аспергилл в плевральную полость с

инвазией в костальную плевру с полной деструкцией последней можно объяснить деструкцией верхней доли правого легкого с расплавлением ткани и прорывом некротического содержимого с микромицетами в плевральную полость и формированием эмпиемы плевры. Гистологическое исследование биопсийного материала (плевры) помогло в установлении правильного диагноза.

Данный клинический случай довольно типичен для больных с ХНЛА и подчеркивает низкую настороженность онкологов, пульмонологов в отношении аспергиллеза легких, а также недостаточное использование лабораторных методов для его исключения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борзова ЮВ, Десятки ЕА, Хостелиди СН и др. Хронический инвазивный аспергиллез легких у больных в Санкт-Петербурге. Проблемы медицинской микологии. 2009;11(3):20–25.
2. Климов НН, Васильева НВ. Микозы легких: Пульмонология. Национальное руководство [под ред.] А.Г. Чучалина. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009;282–300.
3. Митрофанов ВС. Хронический некротический легочный аспергиллез. Проблемы медицинской микологии. 1999;1(3):26–32.
4. Очерки клинической пульмонологии / ред. В.К. Гаврисюк. Киев. 2016;336 с.
5. Фещенко ЮИ, Рекалова ЕМ, Кузовкова СД. Морфологические предпосылки для фунгальной инвазии в легкие и ее влияние на течение неспецифических заболеваний легких у больных. Укр. пульмон. журн. 2007;2(2):17–21.
6. Aller-García AI, Castro-Méndez C, Alastruey-Izquierdo A, et al. Case Series Study of Invasive Pulmonary Aspergillosis. Mycopathologia. 2016. DOI 10.1007/s11046-016-0097-1.
7. Baxter CG, Bishop P, Low SE, et al. Pulmonary aspergillosis: an alternative diagnosis to lung cancer after positive [18F]FDG positron emission tomography. Thorax. 2011;66(7):638–640.
8. Benjeloun H, Zaghiba N, Yassine N, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: A frequent and potentially severe disease. Médecine et maladies infectieuses. 2015;45(4):128–132.
9. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF, et al. Invasive Aspergillosis. Current Strategies for Diagnosis and Management. Infect. Dis. Clin. N. Am. 2016;30(1):125–142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.015>.
10. Chabi ML, Goracci A, Roche N, et al. Pulmonary aspergillosis. Diagnostic and Interventional Imaging. 2015;96(5):435–442.
11. Spiro SG, Albert RK, Jett JR. Clinical respiratory medicine. Elsevier. 2008;1032 p.
12. Curbelo J, Galván JM, Aspa J, et al. Updates on Aspergillus, Pneumocystis and Other Opportunistic Pulmonary Mycoses. Arch Bronconeumol. 2015;51(12):647–653.
13. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clinical Infectious Diseases. 2003;37(Suppl 3):265–280.
14. Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J. 2016;47(1):45–68.
15. Atherton G. England: Aspergillosis as Primary Diagnosis 1998 — 2015. Available at: <http://www.aspergillus.org.uk/content/uk-aspergillosis-primary-diagnosis-1998-2015>
16. Godet C, Philippe B, Laurent F, Cadranet J. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. Respiration. 2014;88(2):162–74.
17. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. Clin. Microbiol. Infect. 2010;16(7):870–877.
18. Carvalho A. Immunogenetics of Fungal Diseases. © Springer International Publishing AG. 2017;243.
19. Kim JH, Lee HL, Kim L, et al. Airway centered invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient: case report and literature review. J. Thorac. Dis. 2016;8(3):E250–E254.
20. Metan G, Keklik M, Dinç G, et al. Performance of galactomannan antigen, beta-d-glucan, and aspergillus-lateral-flow device for the diagnosis of invasive aspergillosis. Indian J. Hematol. Blood Transfus. 2017;33(1):87–92.
21. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(4):433–442.
22. Persat F. Aspergillus serology, from yesterday to today for tomorrow. Journal de Mycologie Médicale. 2012;22:72–82.
23. Rickerts V, Mousset S, Lambrecht E, et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. Clin. Infect. Dis. 2007;44(8):1078–1083.
24. Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranet J, et al. Significance of Aspergillus fumigatus isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22(8):457–462.

REFERENCES

1. Borzova YuV, Desyatik YeA, Khostelidi SN i dr. *Khronicheskii invazivnyi aspergillez legkikh u bolnykh v Sankt-Peterburge* (Chronic invasive pulmonary aspergillosis in patients in St. Petersburg). *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2009;11(3):20–25.
2. Chuchalina AG, Klimko NN, Vasilyeva NV. *Mikozy legkikh: Pulmonologiya* (Mycosis of the lung: Pulmonology). Moskva: GOETAR-Media. 2009;282–300.
3. Mitrofanov VS. *Khronicheskii nekroticheskii legochnyy aspergillez* (Chronic necrotic pulmonary aspergillosis). *Problemy meditsinskoy mikologii*. 1999;1(3):26–32.
4. Gavrisyuk VK. *Ocherki klinicheskoy pulmonologii* (Essays on clinical pulmonology). Kiev. 2016;336 p.
5. Feshchenko Yul, Rekalova YeM, Kuzovkova SD. *Morfologicheskiye predposylki dlya fungalnoy invazii v legkiye i yeye vliyaniye na techeniye nespetsificheskikh zabolevaniy legkikh u bolnykh* (Morphological prerequisites for fungal invasion of the lungs and its effect on the course of nonspecific lung diseases in patients). *Ukr. Pulmonol. Zhurn*. 2007;2(2):17–21.
6. Aller-García AI, Castro-Méndez C, Alastruey-Izquierdo A, et al. Case Series Study of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Mycopathologia*. 2016. DOI 10.1007/s11046-016-0097-1.
7. Baxter CG, Bishop P, Low SE, et al. Pulmonary aspergillosis: an alternative diagnosis to lung cancer after positive [18F]FDG positron emission tomography. *Thorax*. 2011;66(7):638–640.
8. Benjeloun H, Zaghiba N, Yassine N, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: A frequent and potentially severe disease. *Médecine et maladies infectieuses*. 2015;45(4):128–132.
9. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF, et al. Invasive Aspergillosis. Current Strategies for Diagnosis and Management. *Infect. Dis. Clin. N. Am*. 2016;30(1):125–142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.015>.
10. Chabi ML, Goracci A, Roche N, et al. Pulmonary aspergillosis. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2015;96(5):435–442.
11. Spiro SG, Albert RK, Jett JR. *Clinical respiratory medicine*. Elsevier. 2008;1032 p.
12. Curbelo J, Galván JM, Aspa J, et al. Updates on Aspergillus, Pneumocystis and Other Opportunistic Pulmonary Mycoses. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(12):647–653.
13. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(Suppl 3):265–280.
14. Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):45–68.
15. Atherton G. England: Aspergillosis as Primary Diagnosis 1998 — 2015. Available at: <http://www.aspergillus.org.uk/content/uk-aspergillosis-primary-diagnosis-1998-2015>
16. Godet C, Philippe B, Laurent F, Cadranet J. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration*. 2014;88(2):162–74.
17. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin. Microbiol. Infect*. 2010;16(7):870–877.
18. Carvalho A. *Immunogenetics of Fungal Diseases*. © Springer International Publishing AG. 2017;243.
19. Kim JH, Lee HL, Kim L, et al. Airway centered invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient: case report and literature review. *J. Thorac. Dis*. 2016;8(3):E250–E254.
20. Metan G, Keklik M, Dinç G, et al. Performance of galactomannan antigen, beta-d-glucan, and aspergillus-lateral-flow device for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Indian J. Hematol. Blood Transfus*. 2017;33(1):87–92.
21. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(4):433–442.
22. Persat F. Aspergillus serology, from yesterday to today for tomorrow. *Journal de Mycologie Médicale*. 2012;22:72–82.
23. Rickerts V, Mousset S, Lambrecht E, et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. *Clin. Infect. Dis*. 2007;44(8):1078–1083.
24. Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranet J, et al. Significance of Aspergillus fumigatus isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(8):457–462.