

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ  
ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ПАЦИЕНТА  
С ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С.Н. Демидик<sup>1</sup>, А.Н. Машинская<sup>2</sup>, С.Б. Вольф<sup>1</sup>, Е.Н. Алексо<sup>1</sup>,

Т.Г. Санукевич<sup>2</sup>, Н.З. Витман<sup>2</sup>

Гродненский государственный медицинский университет<sup>1</sup>,

Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия»<sup>2</sup>

Республика Беларусь, г. Гродно

**Введение.** Аспергилез – заболевание, вызванное плесневыми грибами рода *Aspergillus*, которое имеет разнообразные клинические проявления и протекает с преимущественным поражением органов дыхания и околоносовых пазух. Впервые хронический легочный аспергиллез (ХЛА) описан в 1842 г. в Эдинбурге (Великобритания). В 1957 г. опубликован первый опыт применения амфотерицина у пациента с ХЛА и туберкулезом. В 1959 г. предложена классификация аспергиллеза, а в 1960-х годах в Великобритании открыты антитела к *Aspergillus*, которые начали использовать, как способ подтверждения природы «грибковых шаров», выявляемых при проведении рентгенологических исследований. В 80-е годы 20-го столетия в клиническую практику введены понятия полуинвазивный и хронический некротизирующий легочный аспергилез. Примерно в те же годы для лечения одиночных аспергиллем был предложен и с успехом начал использоваться хирургический метод лечения [1, 2].

ХЛА – не очень распространенное и труднодиагностируемое заболевание, осложняющее многие другие болезни органов дыхания. В настоящее время в Европе насчитывается около 240 000 пациентов с ХЛА [1]. Наиболее часто аспергилез развивается у пациентов с приобретенными и наследственными иммунодефицитами, у доноров костного мозга, лиц с длительной нейтропенией, реципиентов донорских органов и т. д. К предрасполагающим факторам также относят сахарный диабет, хроническая патология желудочно-кишечного тракта, болезни

соединительной ткани, заболевания органов дыхания (бронхоэктазы, туберкулез, микобактериоз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), наркомания, зависимость от алкоголя, недостаточность питания. Развитие микоза, может быть связано также с различными медицинскими манипуляциями (искусственная вентиляция легких, операции на органах грудной клетки и т. д.) [3, 4].

В настоящее время выделяют 3 варианта течения аспергиллеза: аллергический бронхо-легочный, инвазивный и ХЛА. Среди форм ХЛА наиболее распространенной является хронический кавитарный (полостной) легочный аспергиллез, который обычно представляет собой несколько полостей, содержащих (но не всегда) аспергиллемы при наличии у пациента легочных или системных проявлений заболевания. При отсутствии лечения данная форма заболевания может трансформироваться в хронический фиброзирующий легочный аспергиллез, характеризующийся распространенным фиброзом с деструкцией, что приводит к значительному нарушению легочной функции.

К более редким формам ХЛА относятся:

- простая аспергиллема – это одиночный «грибковый шар» в одиночной полости легочной ткани;
- аспергиллезные узлы – 1 или более аспергиллезных узла диаметром менее 3 см, как правило, без полостей [1, 5, 6].

До недавнего времени отсутствовали единые рекомендации по диагностике и ведению пациентов с ХЛА. И лишь в конце 2015 г. Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) совместно с Европейской конфедерацией медицинской микологии (European Confederation of Medical Mycology – ECMM) и Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society – ERS) разработаны и предложены первые клинические рекомендации по диагностике и тактике ведения пациентов с хроническим легочным

аспергиллезом (ХЛА), а в 2017 г. – руководство по диагностике и лечению всех форм аспергиллезы [2, 5]. В опубликованных рекомендациях сформулированы критерии необходимые для диагностики ХЛА, а именно комбинация следующих признаков:

- наличие при рентгенографическом исследовании органов грудной клетки одной или нескольких полостей с грибковым конгломератом или без такового или узлов;

- прямое подтверждение аспергиллезной инфекции (микроскопия, или культуральное исследование материала, полученного при биопсии, или иммунологические исследования на грибы рода *Aspergillus spp.*);

- исключение альтернативных диагнозов.

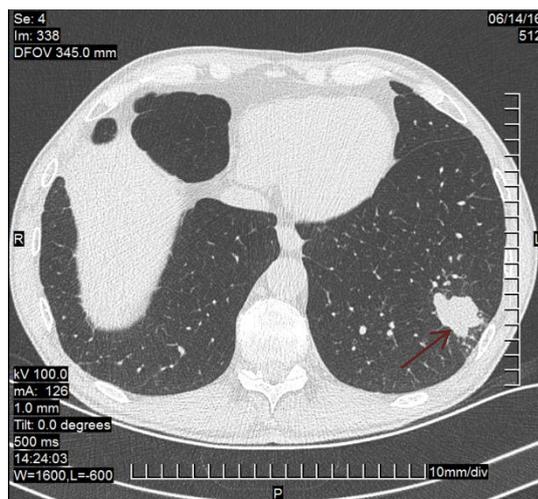
Все вышеперечисленные признаки должны присутствовать в течение, по меньшей мере, 3-х месяцев [2, 5, 7, 8].

Следует отметить, что в настоящее время диагностика ХЛА у пациентов, особенно с сопутствующими заболеваниями легких и/или при отсутствии возможности использования методов подтверждающих диагноз (культуральных, иммунологических) является не простой задачей для практического врача.

**Описание клинического случая.** Пациент С., 58 лет поступил в учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия» 8 ноября 2019 года с жалобами на кашель с отделением небольшого количества слизисто-гноной мокроты, кровохаркание, одышку смешанного характера при физической нагрузке. Клинических проявлений интоксикации, боли в грудной клетке или спине на момент госпитализации не было. Считает себя больным с 7 ноября 2019 года, когда появилось кровохарканье в виде прожилок крови в мокроте. С данной жалобой пациент обратился к районному фтизиатру и в тот же день был направлен в противотуберкулезный стационар.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент страдает хронической обструктивной болезнью легких, буллезной эмфиземой легких. Однако,

рекомендуемую терапию ХОБЛ не принимает. В 1987 г., а затем в 2014 г. перенес спонтанный пневмоторакс, проводилось дренирование плевральной полости, а затем хирургическое лечение. Позднее в 2016 г. у пациента при очередном рентгенологическом обследовании были выявлены изменения в нижней доле левого легкого и он был направлен в противотуберкулезный стационар, где в результате проведенного обследования выставлен диагноз: Новообразование в 9-м сегменте левого легкого (рисунок 1).



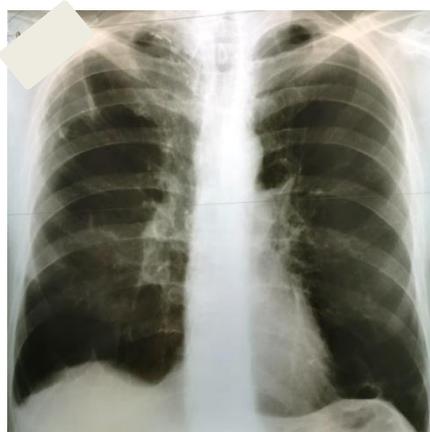
**Рисунок 1. – Компьютерная томография органов грудной клетки от 14.06.2016 г.**

**(аксиальный срез): новообразование в 9-м сегменте левого легкого**

***Figure 1. – Chest computed tomography from 14.06.2016 (axial section): neoplasm in the 9th segment of the left lung***

В июне 2016 года пациент был переведен в отделение торакальной хирургии, где выполнена резекция 9-го сегмента левого легкого. На основании комплексного обследования с учетом результатов гистологического исследования, полученных данных бактериологических и молекулярно-генетических методов выявления микобактерии туберкулеза (МБТ) выставлен диагноз: Туберкулома 9-го сегмента левого легкого МБТ+. При проведении тестов определена лекарственная устойчивость выделенной культуры *M. tuberculosis* к изониазиду (H), рифампицину (R) и стрептомицину (S), что свидетельствует о множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). С 30.06.2016 пациенту назначена химиотерапия противотуберкулезными лекарственными средствами с учетом чувствительности МБТ, которая включала: капреомицин, пипразинамид,

этамбутол, левофлоксацин, циклосерин, протиономид. На контрольных рентгенограммах органов грудной клетки в период от начала лечения до окончания интенсивной фазы химиотерапии видимых очаговых и инфильтративных теней не определялось. Отмечалось наличие равномерно выраженной эмфиземы с признаками кистозно-буллезной перестройки нижних долей. Справа в верхних отделах и над куполом диафрагмы – металлической плотности шовный материал. Справа на верхушке плевральные наслоения, толстые плевральные тяжи (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Рентгенограмма органов грудной клетки 07.03.2017 г. (описание в тексте)**

*Figure2. – Chest X-ray from 07.03.2017 (description in the text)*

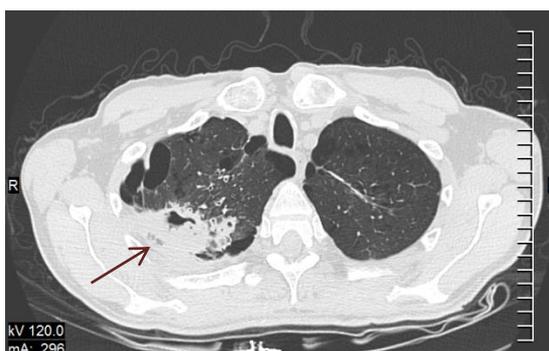
Через месяц от начала лечения достигнуто абациллирование. Учитывая отсутствие клинических проявлений интоксикации, рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, длительную негативацию мокроты пациент переведен на фазу продолжения, которая проводилась в поликлиническом отделении противотуберкулезного диспансера. Следует отметить, что многократные исследования мокроты методами выявления МБТ в период амбулаторного наблюдения были отрицательными. В конце августа 2017 г. при очередном рентгенологическом обследовании отмечена отрицательная динамика в виде появления инфильтрации в верхней доле правого легкого, признаки полостного образования с неравномерно утолщенной стенкой, наличием секвестра (рисунок 3).



**Рисунок 3. – Рентгенограмма органов грудной клетки 31.08.2017 г. (описание в тексте)**

***Figure 3. –Chest X-ray from 31.08.2017 (description in the text)***

В связи с возможным прогрессированием специфического процесса в легких, для проведения обследования пациент был направлен в противотуберкулезный стационар, где находился с 01.09.2017 г. по 24.11.2017 г. В период обследования была проведена компьютерная томография органов грудной клетки: в первом сегменте правого легкого выявлена полостная структура общим сечением 38 мм x 50 мм x 40 мм с неровными тяжистыми стенками, толщина стенок варьируется от 2 до 12 мм, которая широко прилежит к паракостальной плевре. В полости отмечен уровень неоднородного содержимого (рисунок 4).

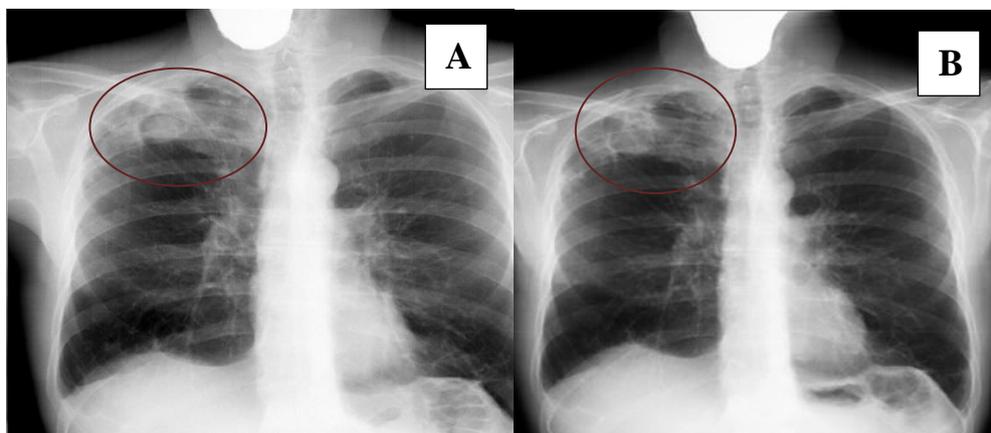


**Рисунок 4. – Компьютерная томография органов грудной клетки от 13.10.2017 г. аксиальный срез в легочном «окне» (описание в тексте)**

***Figure 4. – Chest computed tomography (lung window, axial section) from 13.10.2017, (description in the text)***

Были получены многочисленные отрицательные результаты исследований материала из легких (мокрота, бронхоальвеолярный смыв) на

наличие МБТ (микроскопия, посев, ПЦР) и грибов (микроскопия, посев). При цитологическом исследовании мокроты и бронхоальвеолярного смыва клеток с признаками атипии не обнаружено. Пациент был консультирован торакальным хирургом ГУ «Республиканский научно-практический пульмонологии и фтизиатрии», даны рекомендации продолжить мониторинг мокроты на МБТ, от хирургического вмешательства временно воздержаться. В дальнейшем проводилось наблюдение у фтизиатра с мониторингом мокроты на МБТ и контрольными рентгенологическими обследованиями. В период наблюдения до начала 2019 г. у пациента отмечалась стабилизация рентгенологических изменений и стойкое абациллирование мокроты (рисунок 5).



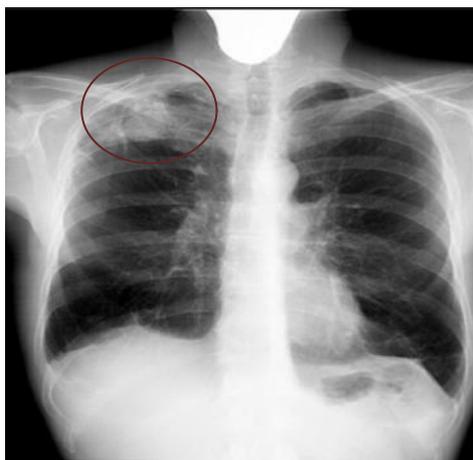
**Рисунок 5. – Цифровые рентгенограммы органов грудной клетки: А – от 11.04.2018 г.; В – от 28.09.2018 г. (описание в тексте)**

*Figure 5. - Digital chest X-ray: A - from 11.04.2018; B - from 28.09.2018.(description in the text)*

С 01.01.2019 г. пациент переведен в III Б группу диспансерного учета, как – клинически излеченный туберкулез органов дыхания, где наблюдался до момента обращения по поводу кровохаркания.

Из анамнеза жизни известно, что пациент курит (индекс курящего человека около 45 пачка/лет). Алкоголем не злоупотребляет. Профессиональный и аллергологический анамнез без особенностей. Проживает в квартире.

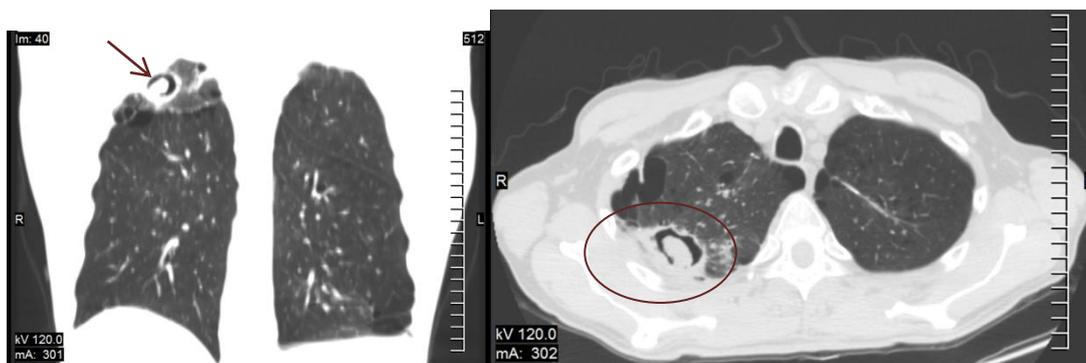
При поступлении УЗ «Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия» в общеклинических анализах крови и мочи патологических изменений не выявлено, бактериовыделение при комплексном исследовании мокроты не зарегистрировано. Исследование сыворотки крови на антигены и антитела к ВИЧ – отрицательный результат. При бронхологическом обследовании был выявлен двухсторонний диффузный эндобронхит 2–3 степени. Спирографически – жизненная емкость легких умеренно снижена, отмечено нарушение бронхиальной проходимости, бронхиальная обструкция – частично обратимая. По данным цифровой рентгенограммы органов грудной клетки за 08.11.2019 г. (в сравнении с данными рентгенологического архива начиная с 23.11.2017 г.) в проекции верхней доли правого легкого сохраняется интенсивное, однородное фокусное затемнение, наружные контуры его стали более четкими, зона «воздушного серпа» – уменьшилась (рисунок 6).



**Рисунок 6. – Цифровая рентгенограмма органов грудной клетки от 08.11.2019 г.  
(описание в тексте)**

*Figure 6. - Digital chest X-ray from 08.11.2019 (description in the text)*

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки в первом сегменте правого легкого сохраняется полостная структура общим сечением 32 мм x 46 мм x 35 мм с неровными тяжистыми стенками, толщина стенок переменна от 2 до 7 мм, которая широко прилежит к паракостальной плевре. В полости сохраняется уровень неоднородного содержимого.



**Рисунок 7. – Компьютерная томография органов грудной клетки от 09.11.2019 г. фронтальный и аксиальный срезы в легочном «окне». В первом сегменте правого легкого виден типичный «грибковый шар» с симптомом «воздушного полумесяца»**  
*Figure 7. – Chest computed tomography from 09.11.2019(lung window, frontal and axial sections). A typical fungus ball with a symptom of “air sickle” is visible in the 1st segment of the right lung*

Многочисленные исследования мокроты и бронхоальвеолярного смыва на МБТ, культуральные обследования на вторичную флору и грибы были отрицательные, атипичные клетки не обнаружены. Учитывая анамнез заболевания, характер рентгенологических изменений в легких, их давность (более 2-х лет), динамику, отсутствие выделения МБТ, а также появление кровохарканья позволили заподозрить хронический легочный аспиргеллез.

09.12.2019 г. в торакальном отделении ГУ «Республиканский научно-практический пульмонологии и фтизиатрии» пациенту была выполнена верхняя лобэктомия справа. Заключение гистологического исследования – аспергиллема. У пациента диагностирован хронический легочный аспергиллез в форме простой аспергиллемы и назначена терапия вориконазолом в разовой дозе 200 мг 2 раза в сутки сроком до 4–6 месяцев [1, 9].

**Вывод.** Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики ХЛА у пациента с лекарственно устойчивым туберкулезом легких, ХОБЛ и буллезной эмфиземой.

Приведенный клинический случай призван обратить внимание врачей фтизиатров, пульмонологов, рентгенологов в отношении хронического легочного аспергиллеза. Ранее начало обследования с использованием компьютерной томографии органов дыхания, внедрение высококачественных

микологических и серологических методов позволят своевременно поставить диагноз и начать терапию.

#### Список использованной литературы

1. Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний // Пульмонология. – 2016. – № 26 (6). – С. 657–679.
2. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management / D. W. Denning [et al.] on behalf of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 45–68.
3. Инвазивный аспергиллез легких: клинический случай с благоприятным исходом / А. Е. Шкляев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 9. – С. 63–66.
4. Graham, K. G. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis: A case report and review of the literature / K. G. Graham, A. Nasir // Am J Case Rep. – 2019. – № 20. – P. 1220–1224.
5. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline / A. J. Ullmann [et al.] // J. Clin. Microbiol. Infect. – 2018. [Electronic resource]. – Mode of access: [http://https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30051-X/fulltext](http://https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30051-X/fulltext). – Date of access: 02.03.2020.
6. Kosmidis, C. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis / C. Kosmidis, D. W. Denning // Thorax. – 2015; № 70. – P. 270–277.
7. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis / B. Shin [et al.] // J. Infect. – 2014. – № 68. – P. 494–499.
8. Performance of serum galactomannan in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis / R. Agarwal [et al.] // J. Mycoses. – 2015. – Vol. 58, № 7. – P. 408–412.

9. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis with variconazole: review of case series / G. Cucchetto [et al.] // J. Infect. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 277–286.