

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЁГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ПАЦИЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

¹Демидик С. Н., ²Машинская А. Н., ¹Вольф С. Б., ¹Алексо Е. Н., ²Санукевич Т. Г.,
²Витман Н. З.

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия», Гродно, Беларусь

Хронический лёгочный аспергиллёз (ХЛА) – труднодиагностируемое заболевание, осложняющее другие болезни органов дыхания. К формам ХЛА относятся хронический кавитарный лёгочный аспергиллёз, хронический фиброзирующий лёгочный аспергиллёз, простая аспергиллёма, аспергиллёзные узлы.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики ХЛА у пациента с лекарственно устойчивым туберкулёзом лёгких и с сопутствующими респираторными заболеваниями: ХОБЛ и буллёзной эмфиземой. Своевременная диагностика данного заболевания требует использования компьютерной томографии органов грудной клетки и высококачественных методов подтверждения аспергиллёзной инфекции: ПЦР, обнаружения антител IgG или преципитинов к *Aspergillus* в крови, галактоманна в бронхоальвеолярном смыве. Приведенный клинический случай призван привлечь внимание врачей-фтизиатров, пульмонологов, рентгенологов в отношении хронического лёгочного аспергиллёза.

Ключевые слова: хронический лёгочный аспергиллёз, туберкулёз, диагностика.

Для цитирования: Клинический случай хронического лёгочного аспергиллёза у пациента с лекарственно устойчивым туберкулёзом лёгких / С. Н. Демидик, А. Н. Машинская, С. Б. Вольф, Е. Н. Алексо, Т. Г. Санукевич, Н. З. Витман // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 3. С. 315-320. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-315-320>.

Введение

Аспергиллёз – заболевание, вызванное плесневыми грибами рода *Aspergillus*, которое имеет разнообразные клинические проявления и протекает с преимущественным поражением органов дыхания и околоносовых пазух. Впервые хронический легочный аспергиллёз (ХЛА) описан в 1842 г. в Эдинбурге (Великобритания). В 1957 г. опубликован первый опыт применения амфотерицина у пациента с ХЛА и туберкулёзом. В 1959 г. предложена классификация аспергиллёза, 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 аспергиллёз. 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 аспергиллёз 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, хроническую патологию желудочно-кишечного тракта, болезни соединительной ткани, заболевания органов дыхания (бронхоэктазы, туберкулез, микобактери-

оз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), наркоманию, 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 аспергиллёза: аллергический бронхолегочный, инвазивный и ХЛА. Среди форм ХЛА наиболее распространенной является хронический кавитарный (полостной) легочный аспергиллёз, 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 лёгочный аспергиллёз, характеризующийся распространенным фиброзом с деструкцией, что приводит к значительному нарушению легочной функции.

К более редким формам ХЛА относятся:

- простая аспергиллёма – это одиночный «грибковый шар» в одиночной полости легочной ткани;
- аспергиллёзные узлы – 1 или более аспергиллёзных 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 аспергиллёзы [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 кровохаркание 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 (рис. 1).

В июне 2016 года пациент переведен в отделение торакальной хирургии, где выполнена резекция 9-го сегмента левого легкого. На основании комплексного обследования с учетом результатов гистологического исследования,

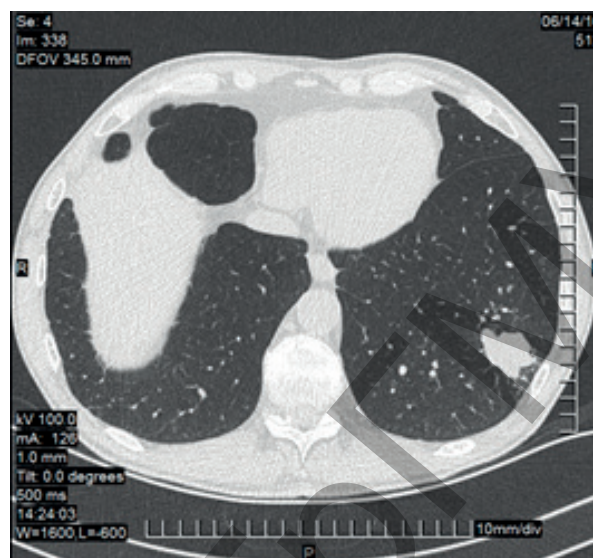


Рисунок 1. – Компьютерная томография органов грудной клетки от 14.06.2016 г. (аксиальный срез):

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

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, протионоמיד. 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 вершущке плевральные наслоения, толстые плевральные тяжи (рис. 2).

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 ди-



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

Figure 2. – Chest X-ray from 07.03.2017 (description in the text)

намика в виде появления инфильтрации в верхней доле правого легкого, признаки полостного образования с неравномерно утолщенной стенкой, наличием секвестра (рис. 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, кото-

рая широко прилежит к паракостальной плевре. В полости отмечен уровень неоднородного содержимого (рис. 4).

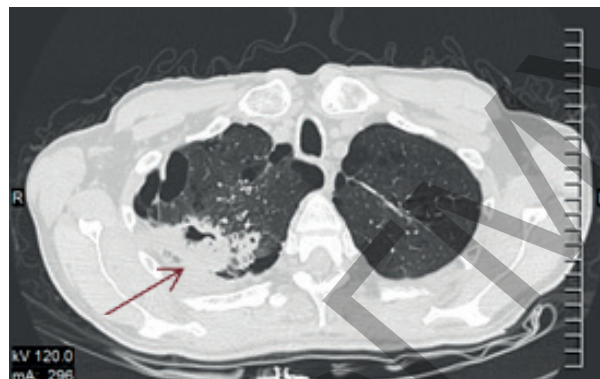


Рисунок 4. – Компьютерная томография органов грудной клетки от 13.10.2017 г. аксиальный срез в легочном «окне» (описание в тексте)

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

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 центр 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 (рис. 5).

С 01.01.2019 г. пациент переведен в III Б группу диспансерного учета: 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 в Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия» в общеклинических анализах крови и мочи патологических изменений не выявлено, бактериовыделения 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 – жиз-

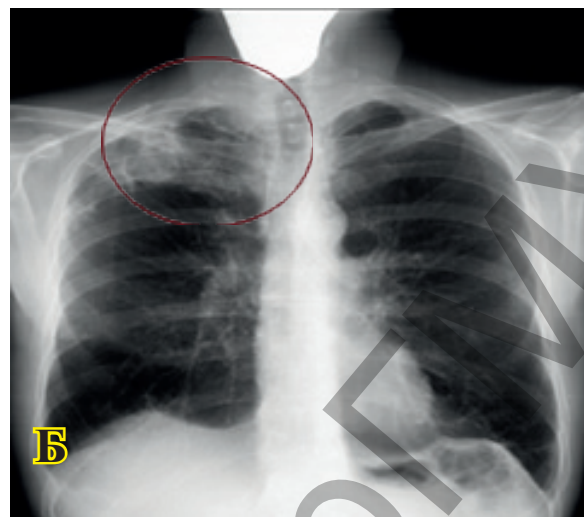
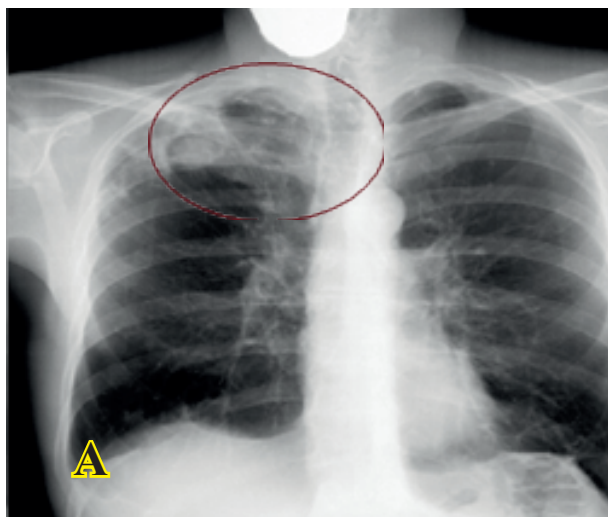


Рисунок 5. – Цифровые рентгенограммы органов грудной клетки: А – от 11.04.2018 г.; В – от 28.09.2018 г. (описание в тексте)

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

ненная емкость легких умерено 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 (рис. 6).

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 варьируется от 2 до 7 мм, которая широко прилежит к паракостальной плевре. В полости сохраняется уровень неоднородного содержимого.

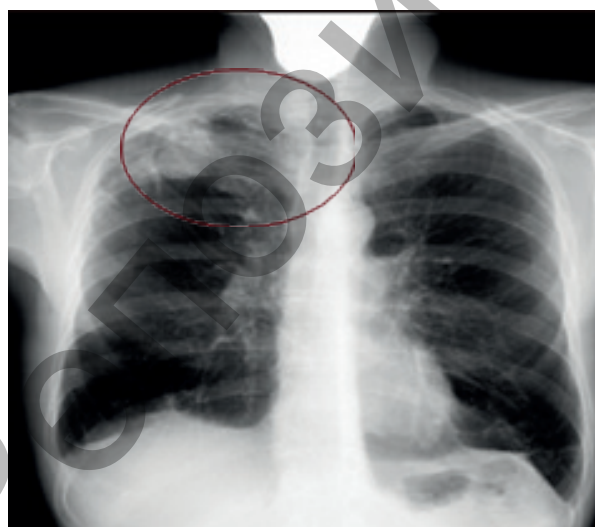


Рисунок 6. – Цифровая рентгенограмма органов грудной клетки от 08.11.2019 г. (описание в тексте)

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

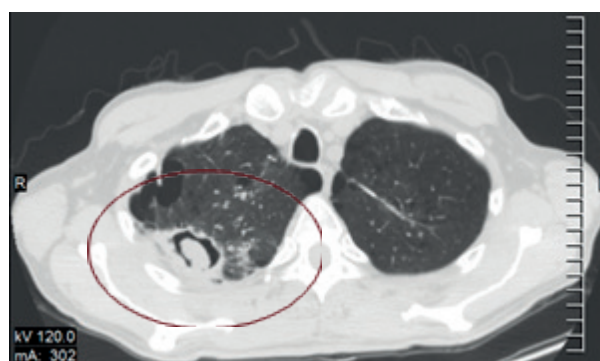
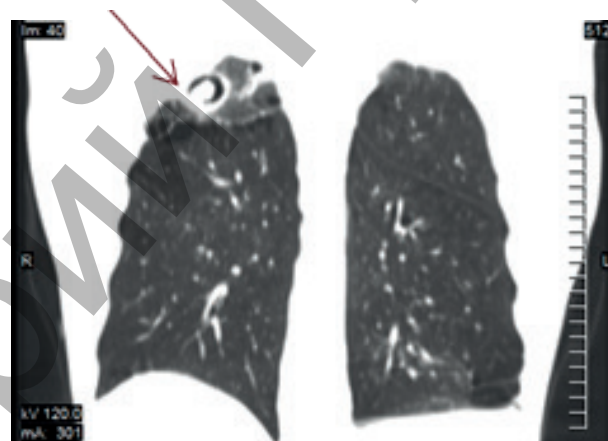


Рисунок 7. – Компьютерная томография органов грудной клетки от 09.11.2019 г., фронтальный и аксиальный срезы в легочном «окне». В первом сегменте правого легкого виден типичный «грибковый шар» с симптомом «воздушного полумесяца»

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. Учет анамнеза заболевания, характер рентгенологических изменений в легких, их давность (более 2-х лет), динамика, отсутствие выделения МБТ, а также появление кровохарканья позволили заподозрить хронический легочный аспергиллез.

09.12.2019 г. в торакальном отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» пациенту была выполнена верхняя лобэктомия справа. Заключение гистологического исследования – аспергиллема. У пациента диагностирован хронический легочный аспергиллез в форме простой аспергиллемы и на-

значена 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 привлечь 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 позволит своевременно поставить диагноз и начать терапию.

Литература

1. Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 657-679. – doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-657-679.
2. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management / D. W. Denning [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, iss. 1. – P. 45-68. – doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
3. Инвазивный аспергиллез легких: клинический случай с благоприятным исходом / А. Е. Шкляев [и др.] // Туберкулез 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. – doi: 10.12659/AJCR.915893.
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. – Vol. 24, suppl. 1. – P. e1-e38. – doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
6. Kosmidis, C. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis / C. Kosmidis, D. W. Denning // Thorax. – 2015. – Vol. 70, iss. 3. – P. 270-277. – doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206291.
7. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis / B. Shin [et al.] // J. Infect. – 2014. – Vol. 68, iss. 5. – P. 494-499. – doi: 10.1016/j.jinf.2014.01.005.
8. Performance of serum galactomannan in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis / R. Agarwal [et al.] // J. Mycoses. – 2015. – Vol. 58, iss. 7. – P. 408-412. – doi: 10.1111/myc.12334.
9. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis with voriconazole: review of case series / G. Cucchetto [et al.] // J. Infect. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 277-286. – doi: 10.1007/s15010-014-0711-4.

References

1. Diagnostika i lechenie hronicheskogo legochnogo aspergilleza. Klinicheskie rekomendacii Evropejskogo respiratornogo obshhestva i Evropejskogo obshhestva klinicheskoy mikrobiologii i infekcionnyh zabolevanij [Diagnosis and treatment of chronic pulmonary as-

pergillosis: clinical guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society]. *Pulmonologija* [Russian Pulmonology]. 2016;26(6):657-679. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-657-679. (Russian).

2. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, Ullmann AJ, Dimopoulos G, Lange Ch. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* 2016;47(1):45-68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
3. Shkljaev AE, Starodubceva OI, Tolstoluckij AJu, Kalmykov AL, Mullahmetova OA. Invazivnyj aspergillez legkih: klinicheskij sluchaj s blagoprijatnym ishodom [Invasive pulmonary aspergillosis: a clinical case with a favorable outcome]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2015;(9):63-66. (Russian).
4. Graham KG, Nasir A. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a case report and review of the literature. *Am. J. Case Rep.* 2019;20:1220-1224. doi: 10.12659/AJCR.915893.
5. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Munoz P, Verweij PE, Warris A, Ader F, Akova M, Arendrup MC, Barnes RA, Beigelman-Aubry C, Blot S, Bouza E, Bruggemann RJM, Buchheidt D, Cadranel J, Castagnola E, Chakrabarti A, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *J. Clin. Microbiol. Infect.* 2018;24(Suppl 1):e1-e38. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002.
6. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015;70(3):270-277. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206291.
7. Shin B, Koh WJ, Jeong BH, Yo H, Park HY, Suh GY, Kwon OJ, Jeon K. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J. Infect.* 2014;68(5):494-499. doi: 10.16/j.jinf.2014.01.005.
8. Agarwal R, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, Behera D, Chakrabarti A. Performance of serum galactomannan in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Mycoses.* 2015;58(7):408-412. doi: 10.1111/myc.12334.
9. Cucchetto G, Cazzadori A, Conti M, Cascio GL, Braggio P, Concia E. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis with voriconazole: review of case series. *J. Infect.* 2015;43(3):277-286. doi: 10.1007/s15010-014-0711-4.

CLINICAL CASE OF CHRONIC PULMONARY ASPERGILLOSIS IN PATIENT WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

¹Demidik S. N., ²Mashinskaya A. N., ¹Volf S. B., ¹Alekso E. N., ²Sanukevich T. G.,
²Vitman N. Z.

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Center "Phthysiology", Grodno, Belarus

Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is a disease which is difficult to diagnose and which complicates other respiratory diseases. Forms of CPA include chronic cavitary pulmonary aspergillosis, chronic fibrosing pulmonary aspergillosis, simple aspergilloma, Aspergillus nodules.

The presented clinical study demonstrates the difficulties of diagnosis of CPA in a patient with drug-resistant pulmonary tuberculosis and with concomitant respiratory diseases: COPD and bullous emphysema. The early diagnosis of this disease requires computed tomography of chest organs and high-quality methods to confirm aspergillosis: PCR, detection of IgG antibodies or precipitins to Aspergillus in blood, galactomannan into bronchoalveolar lavage. The given clinical case has to draw attention of phthisiologists, pulmonologists, radiologists to chronic pulmonary aspergillosis.

Keywords: chronic pulmonary aspergillosis, tuberculosis, diagnostics

For citation: Demidik SN, Mashinskaya AN, Volf SB, Alekso EN, Sanukevich TG, Vitman NZ. Clinical case chronic pulmonary aspergillosis in patient with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(3):315-320. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-3-315-320>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Conformity with the principles of ethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Об авторах / About the authors

*Демидик Светлана Николаевна / Demidik Svetlana, e-mail: svdemidik@tut.by, ORCID: 0000-0002-9841-9015

Машинская Анна Николаевна / Mashinskaya Anna

Вольф Сергей Борисович / Volf Sergey, e-mail: volf_sb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4016-3440

Алексо Елена Николаевна / Aleksa Alena, e-mail: alex_helena2001@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8097-3659

Санукевич Татьяна Геннадьевна / Sanukevich Tatiana

Витман Наталья Здиславовна / Vitman Natalia

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 01.04.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 15.05.2020