

ИНВАЗИВНЫЙ ЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЁЗ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Гуляева А.А., Пунин А.А.

Смоленский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской терапии, г. Смоленск

Ключевые слова: инвазивный легочный аспергиллез, лимфома Ходжкина, ВИЧ-инфекция.

Резюме: в статье представлено описание клинического случая инвазивного легочного аспергиллеза у мужчины 41 года. Обращает на себя внимание наличие факторов риска развития: лимфома Ходжкина, ВИЧ-инфекция. Учитывая наличие иммунодефицитного состояния, дифференциальная диагностика проводилась с пневмоцистной пневмонией, туберкулезом, инфекционным эндокардитом. Диагноз был подтверждён в результате комплексного подхода к диагностике.

Resume: the article presents a description of the clinical case of invasive pulmonary aspergillosis of 41-year-old man. It is noteworthy that the patient has risk factors for the development of invasive pulmonary aspergillosis: Hodgkin's lymphoma, HIV infection. Given that the patient has immunodeficiency disorder, the differential diagnosis was made with pneumocystis pneumonia, pulmonary tuberculosis and infective endocarditis. The diagnosis was confirmed as a result of comprehensive approach to diagnostics.

Актуальность. Оппортунистические инфекции являются одной из основных причин летальности иммунокомпрометированных больных. До начала 70-х годов инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА) был редкой, недостаточно описанной инфекцией. Однако в последние годы, в связи с возрастанием интенсивности химиотерапии, введением в практику трансплантации костного мозга и солидных органов, значение инвазивного аспергиллёза возросло.

Мицелиальные грибы рода *Aspergillus* распространены в природе повсеместно. Из них особое значение имеют *Aspergillus fumigatus* (на его долю приходится около 90% заболеваний), *Aspergillus niger* (инфекции слухового прохода), *Aspergillus flavus* (колонизация и инфекции придаточных пазух).

ИЛА у иммунокомпрометированных пациентов является наиболее тяжелой формой заболевания, при котором мицелиальные грибы внедряются в легочную ткань (80-90% случаев) и/или придаточные пазухи носа. Именно поэтому возможна диссеминация в другие органы, например, печень, почки, ЦНС. ИЛА может протекать в виде как локального, так и диффузного поражения легочной ткани.

ИЛА является жизнеугрожающей инфекцией с затруднительной прижизненной диагностикой, в связи с чем смертность очень высока.

Цель: разбор клинического случая диагностики инвазивного легочного аспергиллёза у пациента с ВИЧ-инфекцией и болезнью Ходжкина.

Задачи: Выявить возможные причины развития ИЛА, проанализировать особенности данного клинического случая, приоритизировать ценность диагностических критериев.

Материалы и методы. Комплексное исследование и ретроспективный анализ материалов истории болезни, амбулаторной карты, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациента с диагнозом «Инвазивный легочный аспергиллез».

Результаты и их обсуждение. Пациент Р. 1978 г. рождения с июля 1995 г. впервые стал отмечать повышение температуры тела, профузную ночную потливость, увеличение лимфатических узлов шеи, подмышечных областей. На основании гистологического исследования биоптата лимфатического узла (правого подмышечного) от 19.07.1995 г. был выявлен лимфогранулематоз, смешанно-клеточный вариант (лимфома Ходжкина 3 В ст.). С 17.08.1995 г. было проведено 6 курсов полихимиотерапии, дистанционная лучевая терапия по месту жительства с достижением полной ремиссии.

В 2015 г. наблюдалось ухудшение самочувствия в виде развития В-симптоматики: ночной профузной потливости, рецидивирующей лихорадки, потери массы тела. В декабре 2015 г. был госпитализирован в Витебский областной клинический онкологический диспансер с поздним рецидивом лимфомы. На фоне проводимого лечения развился постцитостатический пульмонит.

С января 2019 г. ухудшение состояния в виде появления В-симптоматики: потери массы тела, рецидивирующей лихорадки, увеличение подмышечного лимфатического узла. В рамках дифференциальной диагностики лихорадки неясного генеза выполнен вирусологический скрининг. Диагностирована ВИЧ инфекция 4 Б стадии. В настоящее время пациент Р. наблюдается в СПИД-центре по месту жительства. Вирусная нагрузка в дебюте (30.01.19 г.) – 52200 коп/мл, CD4 – 700 кл/мкл. С 11 февраля 19 г. инициирована антиретровирусная терапия. Оценка ВИЧ-статуса от 12.07.19 г. – ВН – 13920 коп/мл, CD4 – 601 кл/мкл.

С мая 2019 г. прогрессирующее ухудшение самочувствия, ежедневные эпизоды лихорадки, до 2х эпизодов гипертермии в день, профузная потливость, снижение массы тела. Пациент Р. повторно консультирован гематологом Витебского онкологического диспансера. В рамках рестадирирования по результатам выполненных исследований пациенту верифицирован второй рецидив лимфомы Ходжкина. 24.09.2019 г. был госпитализирован в отделение химиотерапии онкозаболеваний для завершения рестадирирования и инициации комплексной терапии лимфомы Ходжкина. По результатам повторного стадирования на МСКТ ОГК от 26.09.2019г. в S3 правого легкого обнаружен субплевральный инфильтрат, размерами 12x11 мм, без воздушной бронхографии; в S5 обоих легких участки тяжистого уплотнения паренхимы и «матового стекла». Принимая во внимание постцитостатический пульмонит в анамнезе, выполнено комплексное исследование ФВД, оценка диффузной способности легких – рестриктивных, обструктивных нарушений не выявлено. Диффузная способность легких не нарушена. Для исключения оккультного тромбоза (с учетом данных МСКТ – в S3 правого легкого субплевральный инфильтрат – инфаркт?) выполнено дуплексное сканирование вен нижних конечностей, нижней полой вены и подвздошного сегмента. Проявлений тромбов осмотренных вен не выявлено. С целью уточнения генеза изменений в легочной ткани выполнена фибробронхоскопия и забор бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Результаты исследования лаважной жидкости: *Staphylococcus aureus* $1 \cdot 10^4$; аспергиллезный антиген (НИИ микологии) от 30.09.19 г. – отрицательный; в ЦКДЛ ФГБУ НМИЦ – положительный (коэффициент позитивности – 2,41); галактоманновый тест (ЦКДЛ ФГБУ НМИЦ) – ложноположительный, что может быть обусловлено колонизацией *Penicillium* sp. зева (бактериологическое исследование отделяемого зева от 3.10.19 г. – выделено *Penicillium* sp.). При повторной МСКТ

ОГК от 6.10.19 г. – положительная динамика инфильтративно-очаговых изменений в легких: небольшое уменьшение размеров субплеврального инфильтрата в S3 правого легкого до 10x9,5 мм; регресс участков тяжистого уплотнения паренхимы и «матового стекла» в S5 обоих легких; уменьшение степени выраженности диск-ателектаза в базальных отделах левого легкого.

Учитывая результаты посева БАЛ, положительного теста на аспергиллезный антиген – вероятен ИЛА. Однако, положительная динамика инфильтративных изменений в легких, ложноположительный галактоманновый тест, при отсутствии на тот момент результата посева не позволили выставить диагноз ИЛА. В качестве пробного лечения была назначена эмпирическая антифунгальная терапия.

1.11.19 г. пациент Р. поступает в пульмонологическое отделение ОГБУЗ «Городская клиническая больница №1» с диагнозом правосторонняя S3, S5 пневмония, средней степени тяжести. Из анамнеза заболевания: появления слабости, повышения температуры тела, пациент принимал амоксилав перорально, лечение не эффективно. При осмотре предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, озноб, сухой кашель, подъем температуры до 38-39. При объективном обследовании: ЧДД – 18/мин, АД 110/70 мм.рт.ст., ЧСС – 78/мин, сухие хрипы справа, приглушенные тоны сердца.

Назначено: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, общий анализ мочи (ОАМ), общий клинический и цитологический анализ мокроты, микроскопическое исследование на туберкулез, обзорная рентгенография ОГК, МСКТ ОГК, Эхо-КГ. Результаты: обзорная R ОГК – без патологических изменений; ОАК – выраженный лейкоцитоз ($13,8 \times 10^9$), без изменения лейкоцитарной формулы, СОЭ – 60 мм/ч, С-реактивный белок – 133,8; ОАМ – незначительная протеинурия (0,1 г/л); общий клинический и цитологический анализ мокроты – слизистая, вязкая, лейкоциты 1-2 в поле зрения, атипичные клетки не обнаружены, определяются скопления мицелл аспергилл; микроскопическое исследование на туберкулез – отрицательно; МСКТ ОГК – участок плевропневмофиброза в S3 правого легкого, единичные очаговые изменения в S3 правого легкого, внутригрудная лимфаденопатия; Эхо-КГ – без патологических изменений.

По результатам дополнительных методов исследования пневмоцистная пневмония, туберкулез, инфекционный эндокардит были исключены, вероятно наличие лихорадочного периода лимфомы. Учитывая медленное, торпидное течение заболевания (патологические изменения в легких были диагностированы до проявления первых симптомов); основные симптомы (сухой кашель, лихорадка, при аускультации отмечаются изменения, характерные для плевропневмонии); характерные признаки на МСКТ ОГК (солитарные инфильтративные тени, симптом «венца», описываемый как инфильтрат типа «матового стекла», окружающий основное плотное поражение); выделенный при посеве БАЛ (от 16.10.19 г.) *Aspergillus fumigatus*; обнаруженные скопления мицелл аспергилл по результатам цитологического анализа мокроты; положительный тест на аспергиллезный антиген, был выставлен диагноз – инвазивный легочный аспергиллез.

После верификации ИЛА пациент убыл на последующее лечение в центр СПИД г. Санкт-Петербург, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Выводы: ИЛА – грибковая инфекция, развивающаяся преимущественно у пациентов с различными иммунодефицитными состояниями и с нарушениями в иммунной системе (врожденные и приобретенные). Почти 10% больных лимфомой Ходжкина умирают от инфекционных осложнений. Значительную долю среди этих инфекций составляет инвазивный аспергиллез. Малосимптомность ИЛА на ранних стадиях создает трудность для врачей в диагностике. Таким образом, необходим комплексный подход к диагностике, включающий в себя физикальные (компьютерная томография ОГК, рентгенологические изменения) и микологические методы исследования (микроскопия и посев мокроты, БАЛ).

Литература

1. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, №2. – С. 114-118.
2. Маркус Рунке Грибковые инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (Эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика) // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – №1. – С. 4–16.
3. Шадривова О.В., Фролова Е.В. Клинико-иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза у больных с лимфомой Ходжкина // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т.7, №2. – С. 233-238.
4. Назарова М.А., Сулейменова З.И. Аспергиллез // Журнал Вестник АГИУВ. – 2012. – №4. – С. 43-46.