

К.Ю. Гашинова¹,
Н.С. Колісник²,
В.В. Дмитриченко¹,
П.Ю. Каплан³,
І.В. Кушевський⁴,
В.А. Гуртовий⁴,
В.М. Мізіна¹

ІНВАЗИВНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ АСПЕРГІЛЬОЗ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра професійних хвороб та клінічної імунології¹

(зав. – д. мед. н., доц. К.Ю. Гашинова)

вул. Близня, 31, Дніпро, 49102, Україна

кафедра фтизіатрії²

(зав. – к. мед. н., доц. Н.С. Колісник)

вул. Бехтерева, 12, Дніпро, 49000, Україна

КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4» ДОР»

відділення гематології³

(зав. – П.Ю. Каплан)

морфологічний центр⁴

(зав. – І.В. Кушевський)

вул. Близня, 31, Дніпро, 49102, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of occupational diseases and clinical immunology¹

Blyzhnia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine

Department of phthysiology²

Bekhtereva str., 12, Dnipro, 49000, Ukraine

e-mail: dsma@dsma.dp.ua

MI «Dnipropetrovsk city multiprofile clinical hospital #4» DRS»

Department of hematology³

Center of morphology⁴

Blyzhnia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine

Ключові слова: легеневий аспергільоз, *Aspergillus fumigatus*, комп'ютерна томографія, галактоманан

Key words: pulmonary aspergillosis, *Aspergillus fumigatus*, computed tomography, galactomannan test

Реферат. Інвазивний легочний аспергиллез: сучасний стан проблеми та клінічний випадок. Гашинова К.Ю., Колісник Н.С., Дмитриченко В.В., Каплан П.Ю., Кушевський І.В., Гуртовий В.А., Мізіна В.М. Гриби роду *Aspergillus* продовжують залишатися важливою причиною життєзагрожуючих інфекцій для пацієнтів з порушеннями імунітету. В статті приведено клінічний випадок інвазивного легочного аспергиллеза у пацієнта з гострою мієлоїдною лейкемією.

Abstract. Invasive pulmonary aspergillosis: the state of art and the clinical case. Gashynova K.Yu., Kolisnyk N.S., Dmytrychenko V.V., Kaplan P.Yu., Kuzhevskiy I.V., Hurtovyi V.A., Mizina V.M. *Aspergillus* species continue to be an important cause of life-threatening infection in immunocompromised patients. The article presents a clinical case of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with acute myeloid leukemia.

Протягом останніх десятиріч мікози стали важливою клінічною проблемою. Широке поширення інвазивних медичних технологій, цитостатична та імуносупресивна терапія, розвиток трансплантації, пандемія ВІЛ, а також суттєві успіхи в лікуванні бактеріальних інфекцій призвели до збільшення популяції імунокомпрометованих пацієнтів з високим ризиком інвазивних мікозів (ІМ) [19]. Незважаючи на бурхливий розвиток діагностичних методів та появу сучасних антимікотичних засобів, діагностика та лікування ІМ залишається складним

завданням для клініцистів. Труднощі у виконанні морфологічних та мікробіологічних методів ідентифікації збудника, відсутність високочутливих та високоспецифічних лабораторних тестів, низька насторога лікарів призводять до занадто пізнього діагностування ІМ, та, відповідно, і відстроченого лікування. Як наслідок цього ІМ характеризуються тяжким перебігом та високою смертністю. Кількість ІМ у хворих відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) прогресивно збільшується, ці захворювання

характеризуються тяжкістю клінічних проявів та дуже високою летальністю.

Інфікування міцеліальними грибами зазвичай відбувається при вдиханні спор, які дисперговані в повітрі. Колонізація шлунково-кишкового тракту може здійснюватися сапрофітною мікобіотою або нозокоміальними збудниками при незадовільній обробці рук медичного персоналу. *Aspergillus spp.* характеризуються інвазивним проростанням крізь бронхи в легенеvu тканину з ураженням кровоносних судин з подальшими кровотечами, некрозами та інфарктами паренхіми легень.

Аспергілез є другою за частотою виникнення мікотичною інфекцією після кандидозу [3, 6]. За даними патологічних розтинів, частота виявлення інвазивного кандидозу знизилась з 13% (такий рівень зареєстрували в період з 1989 до 1993 року) до 9% (1999-2003 рр.), тоді як інвазивний аспергілез збільшився від 19% до 25% відповідно [22]. Вченим відомо 17 *Aspergillus spp.*, котрі є чинниками захворювань у людей. Найбільше значення має *Aspergillus fumigatus* (близько 40-90% захворювань, що викликаються аспергілами) [2, 10, 24]. *A. niger* частіше викликає інфекції слухового проходу (10-35%) [6, 22], *A. flavus* спричиняє колонізацію та інфекцію придаткових пазух носа (8-25%) [2, 3, 4, 9, 24, 25]. *A. terreus* і *A. nidulans* зустрічаються рідше [3, 4, 9, 24, 25]. Міцеліальні гриби роду *Aspergillus* широко розповсюджені в природі, їх виявляють у складі ґрунту, пилу, у рослинах, що гниють, компонентах будівель (ремонтні роботи в лікарні можуть супроводжуватись спалахами аспергілезу), системах вентиляції та водопостачання, харчових продуктах (спеції, кава, чай, фрукти та ін.), на домашніх рослинах та квітах у горщиках. Можливою є контамінація медичних інструментів (апарати штучної вентиляції легень, небулайзери та ін.).

Людський організм дуже добре захищений від збудників опортуністичних мікозів, тому, незважаючи на повсюдну наявність *Aspergillus spp.*, серед імунокомпетентного населення інвазивний аспергілез (ІА) не виникає [5].

Інфікування зазвичай настає при вдиханні аерозолу колоній (спор) *Aspergillus spp.*, інші шляхи інфікування (харчовий, травматична імплантатія збудника, опіки та ін.) мають менше значення. Від людини до людини будь-які форми аспергілезу не передаються [2].

Ризик виникнення інвазивної мікотичної інфекції зумовлений двома групами факторів, кожна з яких важлива, а їх поєднання є особливо небезпечним:

1. Фактори навколишнього середовища: наявність спор міцеліальних грибів у повітрі при будівельних і ремонтних роботах та в тріщинах стін; наявність цвілі на кімнатних рослинах, тримання яких має бути суворо заборонено у відділеннях, де знаходяться хворі з нейтропенією; наявність цвілі у продуктах харчування (в тому числі в горіхах, хлібі, салаті, фруктах, спеціях – наприклад, у перці). Дріжджоподібні гриби можуть бути причиною типової госпітальної інфекції завдяки вмісту клітин патогену на недостатньо оброблених руках персоналу.

2. Фактори, що стосуються стану пацієнта: у пацієнтів зі злоякісними пухлинами додатковими факторами ризику є тривала цитопенія після проведення поліхіміотерапії, порушення клітинного імунітету і виразність колонізації організму грибами (ураження більше ніж двох ділянок тіла).

Мукоциліарний кліренс перешкоджає потраплянню клонідій *Aspergillus spp.* до альвеол, тоді як альвеолярні макрофаги здатні ефективно знищувати їх. Взаємодія нейтрофільних гранулоцитів, Т-лімфоцитів, системи коплементу, а також моноцитів є основною ланкою в механізмах захисту макроорганізму проти *Candida spp.* та *Aspergillus spp.*, а індукована цитостатиками тривала нейтропенія представляє небезпеку для хворого. При вираженій тривалій нейтропенії (<0,1 Г/л протягом 10 діб та більше в попередні 60 діб або під час діагностики) існує велика ймовірність розвитку тяжкої дисемінованої грибової інфекції, яка часто завершується загибеллю хворого. Додатковим фактором ризику розвитку тяжкої дисемінованої грибової інфекції є тривале (більше 3 тижнів) застосування високих доз системних кортикостероїдів (СКС) (по преднізолону більше ніж 0,3 мг/кг/добу) протягом 60 діб, що передували діагностиці, оскільки ці препарати викликають порушення функції імунокомпетентних клітин, а також можуть стимулювати зростання *Aspergillus spp.* Нещодавне або поточне використання імуносупресорів (циклоспорин А, алемтузумаб та ін.); “реакція трансплантат проти господаря” (РТПГ) та цитомегаловірусна інфекція в реципієнтів при алогенній трансплантації кровотворних стовбурових клітин (ало-ТКСК); СНІД; первинні імунодефіцити; контамінація лікарняних, житлових та виробничих приміщень *Aspergillus spp.*

Аспергілез був вперше «класифікований» у 1959 році, з використанням терміну «міцетом» [18]. У 1960-х роках у Лондоні (Великобританія) були відкриті антитіла до *Aspergillus* [23]. На початку 80-х років введені терміни “напівінвазивний легеневи аспергілез” [31] та хронічний

некротичний легеневий аспергільоз [13]. Згодом, у 2003 році, були запропоновані критерії діагностики та класифікації пацієнтів [12], а пізніше – уточнення до критеріїв та розподіл захворювання на три категорії [21, 28]:

- поверхневий – інфекції слухового проходу, рогівки ока, первинне ураження шкіри;
- неінвазивний – алергічний бронхіт і аспергільоза в пацієнтів з попереднім каверноутворюючим легеневим захворюванням;
- інвазивний – з'являється, як правило, у пацієнтів з нейтропенією; розрізняють гостру інвазивну та хронічну некротизуючу форми [5, 8].

В останнє перегляди класифікації аспергільозу відбувалися в 2015 р. (European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) [14] та 2016 р. (Infectious Diseases Society of America) [29]. Згідно з цими рекомендаціями, аспергільоз класифікують таким чином:

Хронічний легеневий аспергільоз (ХЛА):

- ХЛА серед пацієнтів без ознак імуносупресії в минулому чи з наявними легеневими захворюваннями:

- Одиночна аспергільоза;
- Хронічний порожнинний (кавернозний) легеневий аспергільоз;
- Хронічний фіброзний (фіброзуючий) легеневий аспергільоз;
- Нодулярний аспергільоз [14].

- ХЛА серед пацієнтів з вираженою імуносупресією або хронічними захворюваннями (цукровий діабет, аліментарне недоїдання, алкоголізм та ін.):

- Підгострий інвазивний аспергільоз (хронічний некротизуючий аспергільоз, напівінвазивний легеневий аспергільоз) [29].

- Алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА) у хворих з астмою та муковісцидозом [5, 8].

ІА частіше виникає у хворих з гострою мієлоїдною лейкемією під час цитостатичної індукції ремісії, реципієнтів ало-ТКСК, а також у пацієнтів, які тривало отримують СКС та імуносупресори [10, 27].

Серед пацієнтів ВРІТ частота виникнення ІА становить 0,3-4%. Існують дані про розвиток ІА у ВРІТ серед пацієнтів з ХОЗЛ, респіраторним дистрес-синдромом, гострою печінковою недостатністю, поширеними опіками, тяжкими бактеріальними інфекціями [2, 24]. Частота аспергільозу серед пацієнтів пульмонологічного профілю реєструється на рівні до 10,5%, серед хворих протитуберкульозних диспансерів – до 17%, у випадках посттуберкульозних порожнин

розмірами більше 2 см аспергільозами формуються приблизно в 40% випадків [7, 10].

Тривалість інкубаційного періоду не визначена. Клінічна картина може бути різноманітною залежно від локалізації вогнищ інфекції. У багатьох хворих до появи клінічних ознак ІА виявляють поверхневу колонізацію *Aspergillus spp.* дихальних шляхів та придаткових пазух носа.

При ІА первинне ураження легенів виявляють у 80-98%, придаткових пазух носа – у 2-10%. *Aspergillus spp.* ангіотропні, здатні проникати в судини та спричиняти тромбоз, що є чинником поширеної гематогенної дисемінації з ураженням різних органів, наприклад головного мозку (3-20%), шкіри та підшкірної клітковини, кісток та інших органів [2].

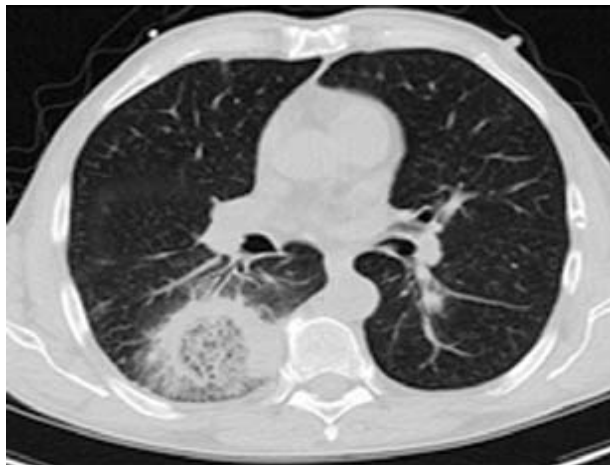
Клінічні ознаки інвазивного легеневого аспергільозу (ІЛА) зазвичай неспецифічні. Рефрактерна до антибіотиків лихоманка виявляється лише в половини хворих, типові ознаки ангіоінвазії, такі як кровохаркання чи “плевральний” біль у грудній клітці – ще рідше.

Для діагностики ІЛА використовують такі методи:

- радіологічне дослідження (перевагу надають комп'ютерній томографії (КТ) високого розрішення та магнітно-резонансній томографії (МРТ));
- специфічний IgG до *Aspergillus* у сироватці крові;
- бронхоскопія, бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ), біопсія вогнищ ураження;
- мікроскопія зразків із фарбуванням калькофлюором та бактеріологічне дослідження крові, мокротиння, БАЛ та матеріалу трансторакальної біопсії;
- серологічні: галактоманан (БАЛ, сироватка крові, спинномозкова рідина) та (1,3)- β -d-глюкан),
- полімеразна ланцюгова реакція (БАЛ, сироватка крові);
- гістологічне дослідження біоптату з імпрегнацією сріблом за Гоморі-Гротто [2, 5, 8, 10, 14].

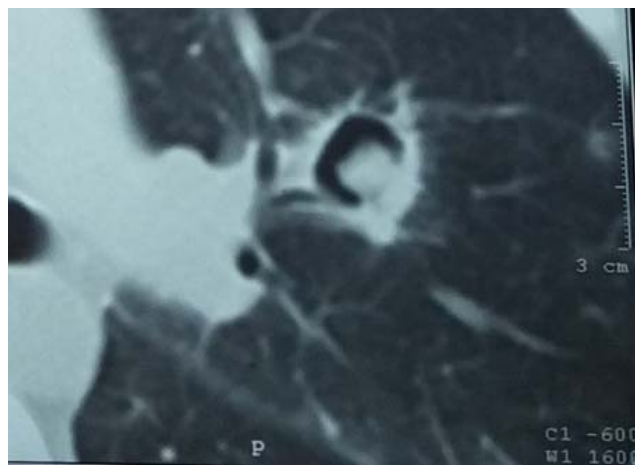
При поширеному класичному рентгенологічному дослідженні легенів при гострому перебігу виявляють неспецифічні зміни, які схожі з явищами інфільтрації легеневої тканини з розширенням коренів (реакція внутрішньогрудних лімфовузлів на специфічний запальний процес). При хронічному перебігу ІЛА на рентгенограмах легенів можна побачити множинні дрібні вогнища з неоднорідною (за рахунок звапіння) структурою, часто на тлі пневмофіброзу і склеротичних змін коренів. На КТ органів грудної клітки частіше спостерігається симптом

«halo» – зниження пневматизації легеневої тканини навколо вогнища ущільнення (рис. 1А). У перші 7 діб захворювання кількість та розміри вогнищ можуть збільшуватись, навіть всупереч успішній терапії. Однак такі зміни не є прогресуванням захворювання та не потребують зміни терапії. Також типовий для ІЛА симптом «серпа» – серпоподібна ділянка просвітлення,



А

який зумовлений наявністю газу навколо патологічного вогнища (рис. 1Б). Однак слід пам'ятати, що цей симптом виникає на пізніх стадіях розвитку ІЛА та свідчить про некротичні зміни у вогнищі ураження. Проте всі рентгенологічні «знахідки» потребують ретельної диференційної діагностики, особливо серед інших категорій пацієнтів [4, 24].



Б

Рис. 1. КТ-картина змін при ІЛА: А – симптом «halo» (ореол), Б – симптом серпа

Щодо мікроскопічної діагностики існують певні особливості для різних видів біологічного матеріалу. Для приготування нативних мікропрепаратів окремі грудочки мокротиння переносять препарувальними голками або бактеріологічною петлею в краплю спирту з гліцерином або в краплю 10% розчину КОН. Накривають покривним склом, слабо натискають препарувальною голкою і мікроскопують при малому (1:80, окуляр 10^x і об'єктив 8^x) і великому (1:400, окуляр 10^x і об'єктив 40^x) збільшеннях мікроскопа.

Препарати з промивних вод, ексудату, а також жовчі, сечі, шлункового соку, ліквору готують з нативного осаду або з осаду, отриманого в результаті центрифугування (при 1500 обертах за хвилину тривалістю 5 хвилин). Осад петлею або пастерівською піпеткою переносять у краплю 10% розчину КОН на предметне скло, накривають покривним склом і розглядають при малому й великому збільшеннях мікроскопа.

Для приготування зафарбованих препаратів досліджувані грудочки або краплю осаду рівномірно розподіляють препарувальними голками або предметним склом меншого розміру по поверхні стерильного предметного скла до отримання тонкого мазка. Отриманий мазок підсушують на повітрі, фіксують метиловим спиртом або сумішшю Нікіфорова (рівні частини 96%

етилового спирту й ефіру) протягом 3-5 хвилин, або триразовим фламбуванням над полум'ям пальника. Фіксований мазок фарбують за Грамом, PAS-методом (periodic acid-Schiff, Шифф-йодна кислота), калькофлюором білим. Пофарбований препарат мікроскопують з використанням імерсійної системи мікроскопа (1:900, окуляр 10^x, об'єктив 90^x).

Наступний етап діагностичного процесу – бактеріологічне дослідження зразків. Патологічний матеріал засівають на щільне середовище Сабуро або сусло з додаванням пеніциліну і стрептоміцину (100-200 ОД/мл середовища). Посів роблять у двох повтореннях, враховуючи різні температурні режими вирощування міцеліальних грибів (+37°C та +28°C), завжди на 3 точки в центрі чашки Петрі. Тривалість інкубації 4-5 діб. Початок росту *Aspergillus spp.* може бути помітним вже через 48 годин, тоді як для *Cryptococcus spp.* потрібно 48-72 години [1, 17, 30]. Мокротиння (відібрані грудочки) переносять бактеріологічною петлею або пастерівською піпеткою на поверхню середовища Сабуро або сусла. Після певного терміну інкубації засіяні чашки переглядають і при виявленні спорношення визначають культуру гриба. У разі відсутності спорношення грибок пересівають на диференціальне середовище Чапека-Докса для

подальшої ідентифікації. Осад промивних вод бронхів чи бронхоальвеолярного лаважу (нативний або після центрифугування) забирають піпеткою і засівають в обсязі 0,1 мл на поживні середовища Сабуро чи сусло.

Кров досліджують при підозрі на фунгемію в двох-трьох повторних аналізах. Засівають 5 або 10 мл крові, відповідно в 50 або 100 мл рідкого середовища Сабуро з додаванням 2% глюкози. Посіви вирощують при +37°C та +28°C протягом 10 діб. Перший перегляд посівів проводять через 5 діб, другий – через 10 діб. На п'яту добу можна спостерігати зростання міцеліального гриба у вигляді повстяної грудочки на дні і поверхневої плівки. Грибницю пересівають на диференціальне середовище Чапека-Докса для визначення роду та виду гриба. Якщо на 5 добу зростання гриба не відзначається, посіви витримують до 10 днів і при відсутності росту результати дослідження реєструють як негативні.

При посіві на три точки зростання гриба в двох або трьох точках визначається як діагностично значуще, в одній точці – випадкове. За необхідності, можливо провести повторний посів. Далі вивчають мікроморфологію гриба. Так, представники роду *Aspergillus* є конідієносцями, до його складу входять такі клітини: ножки, пухирцеве здуття, стеригм, ланцюжки конідій.

Для встановлення або підтвердження діагнозу ІА використовують серологічні методи діагностики. Визначення рівня галактаманану, який є одним з компонентів клітинної стінки аспергілі, проводиться в лікворі, крові та БАЛ. Позитивним результатом вважають при рівні оптичної щільності (ОЩ) > 0,7-0,8 одиниці (країни Європи) та >0,6 у США при одноразовому дослідженні, >0,5 одиниці при повторних дослідженнях у сироватці крові; у лікворі – >0,5 одиниці; у БАЛ – >1. Щодо (1,3)- β -D-глюкана, він є компонентом клітинної стінки грибів. Цей метод не є специфічним для жодного з видів грибів, тому й використовується в якості додаткового при аспергілозі та кандидозі, однак не використовується для криптококозу та зигомікозу. Позитивним вважають значення приблизно 70 пг/мл у тесті ELISA та 7 пг/мл – у тесті Wako Pure Chemical Industries [20]. Проте слід пам'ятати, що в пацієнтів з вираженою імуносупресією антитіла до компонентів клітинної стінки можуть не утворюватись [11]. Також можливі хибно-позитивні результати, що зумовлені вживанням антибактеріальних препаратів (наприклад, піперацилін/тазобактама, наявністю галактоманану в продуктах харчування (крупі, макарони), а також перехрестними реакціями з екзоанти-

генами бактерій та іншими мікроміцетами. У дітей хибнопозитивні результати фіксуються частіше, ніж у дорослих. Хибнонегативні результати можуть бути пов'язані з профілактичним вживанням протимікотичних засобів [24].

Підвищення рівнів фібриногену (6 г/л та вище) та прокальцитоніну, а також С-реактивного протеїну не є специфічними для ІМ [8, 10].

Діагноз встановлюють за наявності факторів ризику, радіологічних ознак ІМ легенів (за даними КТ чи рентгенологічними ознаками) у поєднанні в визначенням галактаманану в БАЛ, сироватці крові чи *Aspergillus spp.* при мікроскопії, гістологічному дослідженні та/або бактеріологічному дослідженні матеріалу з вогнищ ураження, мокротиння, БАЛ [6]. Наявність ІА не виключає інфекцію, спричинену мікобактеріями туберкульозу та нетуберкульозними мікобактеріями, а також навпаки [8, 14, 29].

Лікування ІЛА повинно містити антимікотичні засоби, усунення чи зменшення виразності факторів ризику та/або хірургічне видалення уражених тканин. Рекомендовані такі проти-грибкові препарати:

- Пероральні:
 - ✓ Ітраконазол *per os* 200 мг двічі на добу;
 - ✓ Воріконазол 150-200 мг двічі на добу;
 - ✓ Позаконазол *per os* 400 мг/добу (суспензія) або 300 мг/добу (таблетки).
- Внутрішньовенні:
 - ✓ Мікафунгін 150 мг на добу;
 - ✓ Амфотерицин В 0,7-1 мг/кг на добу ;
 - ✓ Ліпідний комплекс амфотерицину В 3 мг/кг на добу;
 - ✓ Каспофунгін 50-70 мг на добу [2, 10, 14, 15].

У разі неефективності чи неможливості хірургічного лікування рецидивуючого кровохаркання можливо використовувати інстиляції протигрибкових засобів у аспергілозні порожнини. Для інстиляції застосовують амфотерицин В (як пасту або розчин), міконазол, ітраконазол, йодид натрію та ністатин [14, 29].

Оцінку ефективності антифунгіальної терапії за відсутності швидкого погіршення стану слід проводити на 4-7 добу. За неефективності початкового лікування слід виключити інші види мікозів (зигомікоз), резистентність *Aspergillus spp.*, взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Антимікотичну терапію подовжують до зникнення клінічних проявів захворювання, ерадикації збудника з вогнища, купірування чи стабілізації радіологічних ознак, а також по завершенні періоду нейтропенії. Середня тривалість лікування до стабілізації стану хворого

становить 20 діб, досягнення повної ремісії – 4-6 місяців, у деяких випадках до 9 місяців [14].

Для контролю ефективності лікування необхідно проводити КТ органів грудної клітки через кожні 3-6 місяців після початку антимікотичної терапії. Такі тривалі терміни зумовлені повільністю зворотних змін [14].

Усунення чи зниження виразності факторів ризику досягається успішним лікуванням загального захворювання, корекцією нейтропенії, а також відміною чи зниженням дози СКС чи цитостатиків. Однак пацієнти з основними захворюваннями, такими як саркоїдоз, ревматоїдний артрит, ХОЗЛ, АБЛА чи астма, можуть бути залежними від імуносупресивної терапії. Преднізолон 5-30 мг на добу або інша імуносупресивна терапія може бути обережно розглянута для контролю симптомів [26] лише в тому випадку, якщо пацієнти адекватно лікуються проти-грибковими препаратами [14].

При легкому та помірному кровохарканні призначають транексамову кислоту (як правило, по 500 мг три рази на день), хоча вона й не ліцензована для цього показання. У пацієнтів з помірним або тяжким кровохарканням може знадобитися емболізація або як важливий захід перед операцією, або як остаточне лікування [14].

Поряд з медикаментозним лікуванням, за життєвими показаннями (наприклад, при загрозі кровотечі із судин, пошкоджених інвазією грибів) проводять оперативне втручання, яке може бути ефективно виконано навіть у періоді аплазії кровотворення.

Оскільки колонії *Aspergillus spp.* знаходяться в повітрі приміщень, необхідно проводити профілактичні заходи, спрямовані на зменшення концентрації спор у повітрі або на їх повне видалення. Це стосується, перш за все, відділень ТКМ, гематологічного профілю та ВРІТ. Для цього використовують такі методи: високоефективне очищення повітря за допомогою НЕРА-фільтрів (High Effective Purification Air), подачу повітря в приміщення під підвищеним тиском та приміщення з ламінарним потоком повітря. Рекомендації з профілактики нозокоміального інвазивного аспергільозу розроблені в Центрі контролю захворюваності та профілактики США [16].

Оскільки прогноз цього захворювання дуже несприятливий, при його лікуванні необхідно дотримуватися таких правил: як можна раніше підозрювати аспергільоз і здійснювати його діагностику; негайно починати антимікотичну терапію; прагнути якнайшвидше відновити рівень гранулоцитів і скасовувати імуносупресивну терапію.

Нижче наведений клінічний випадок, який демонструє труднощі в діагностиці та лікуванні інвазивного легеневого аспергільозу.

Хворий 23 років був госпіталізований до гематологічного відділення з приводу гострої мієлоїдної лейкемії, М4, першого гострого періоду, вторинної анемії, тяжкої тромбоцитопенії з геморагічним синдромом у вигляді крововиливів у шкіру та кровотеч з ясен, з метою проведення курсу поліхіміотерапії (ПХТ). При зборі анамнезу стало відомо, що перші симптоми основного захворювання проявлялися за 2 роки до звернення за медичною допомогою. Хворий скаржився на слабкість, знижену працездатність, кровоточивість ясен, численні синьці на тулубі, задишку, калові маси чорного коліру. З приводу наведених вище скарг він звернувся до сімейного лікаря, яким діагностовано анемію та тромбоцитопенію та рекомендовано консультацію гематолога. Протягом першої госпіталізації у відділення гематології діагноз гострої мієлоїдної лейкемії був підтверджений за результатами дослідження стернального пунктату, морфологічного дослідження кісткового мозку, цитогенетичного (Каріотип: 46, XY) та імуногістохімічного дослідження.

Хворому був запропонований курс ПХТ за стандартом: Цитозар + Доксарубіцин + Етопозид. Однак сам пацієнт та його найближчі родичі від запропонованого лікування відмовились. Пацієнт та його родичі були повідомлені про можливі негативні наслідки щодо стану здоров'я, які може спричинити зволікання з початком лікування. Однак через 2 місяці у зв'язку з погіршенням стану пацієнт був знову госпіталізований до гематологічного відділення та дав згоду на проведення курсу ПХТ. Пацієнт належав до групи високого ризику ймовірних ускладнень через виразність проявів гематологічного синдрому при наявному рівні тромбоцитів – 19 Г/л.

По закінченні курсу ПХТ тривалістю 14 діб у пацієнта спостерігалось зниження рівня лейкоцитів до 0,1 Г/л та прояви фебрильної нейтропенії, епізоди падіння гемодинаміки, явища дихальної недостатності (SpO_2 – 88%), підвищення температури тіла до 39-40°C. У легенях аускультативно вислуховувалось різко послаблене везикулярне дихання, особливо над правою легенню, розсіяні хрипи, частота дихальних рухів – 26 за хв. Тони серця приглушені, тахікардія, ЧСС – 100 за хвилину. Печінка збільшена на 6 см. Пацієнт був переведений у ВРІТ, де йому призначені: антибіотики та оксигенотерапія, антиміотики (флуконазол), трансфузії еритроцитарної

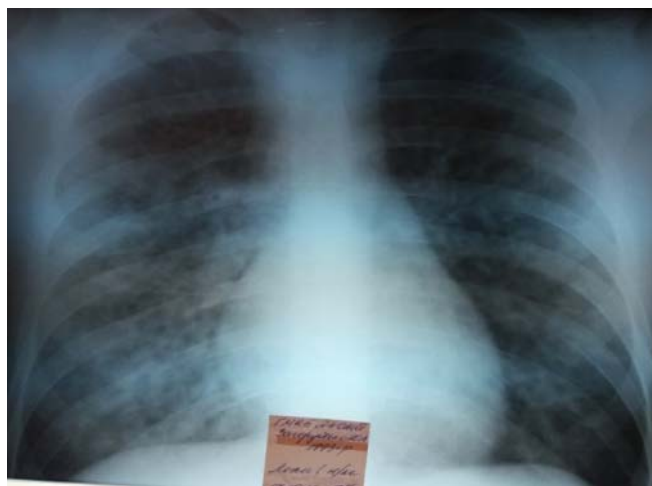
маси та свіжозамороженої плазми, тромбоконтрату, колоніестимулюючого фактора. Пацієнту було виконано рентгенологічне дослідження органів грудної клітки в день надходження у ВРІТ (рис. 2 А) та наступного дня (рис. 2 Б).

Через три доби після надходження до ВРІТ з'явилося різке падіння SaO₂ до 55%, що супроводжувалось скаргами на нестачу повітря, задишку. Шкірні покриви ціанотичні. У легенях

при аускультатії вислуховувалось різке послаблення везикулярного дихання, чисельні дрібнопухирцеві хрипи, частота дихальних рухів – 29 за хв. Наступної доби виконано рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (рис. 3 А), за результатами якого було проведено корекцію терапії (призначено ітраконазол у таблетованій формі), посилено діуретичну терапію.



А



Б

Рис. 2. Рентгенограма органів грудної клітки у фронтальній проекції (у положенні лежачи)

При контрольній рентгенограмі органів грудної клітки інфільтративні зміни зменшились (рис. 3 Б). Відмічалась стабілізація стану хворого. У зв'язку з усуненням ознак дихальної недостатності та нормалізацією гемодинаміки, пацієнт був переведений до гематологічного відділення. Однак тривали прояви фебрильної нейтропенії, а також виразково-некротичних змін на слизових оболонках ротової порожнини та

порушень зору внаслідок крововиливу в ліве око. При проведенні фібробронхоскопії виявлено прояви підвищеної кровоточивості слизових оболонок носа, ротової порожнини, гортані, трахеї та головних бронхів, субатрофію та атрофію слизових оболонок. Бактеріологічне дослідження БАЛ: *K. pneumonia* 10⁵ КУО/мл, збудник чутливий до цефтріаксону, цефіксиму, сульбактамаксу, ципрофлоксацину, цефепіму.



А



Б

Рис. 3. Рентгенограма органів грудної клітки у фронтальній проекції: А – (у положенні лежачи), Б – (у положенні сидячи)

Бактеріологічне дослідження мокротиння: виділена нормальна мікрофлора.

Пацієнту проводились гемотрансфузії та антибактеріальна терапія (доріпенем). Проте лихоманка тривала, тому було виконано КТ високого розрішення (рис. 4), де виявлені ознаки двобічних вогнищ розпаду.

У пацієнта було запідозрено розвиток ІА, з приводу чого було взято кров для виявлення

рівня галактомананового антигена *Aspergillus* та призначено вориконазол у дозі 400 мг двічі на добу внутрішньовенно. Тест на рівень галактомананового антигена *Aspergillus* в крові: оптична щільність 0,1 – галактаманан не виявлено. Незважаючи на негативний результат тесту, виставлений діагноз ІА на фоні нейтропенії (рівень лейкоцитів – 0,2 Г/л) та дані рекомендації з продовження протигрибкової терапії.

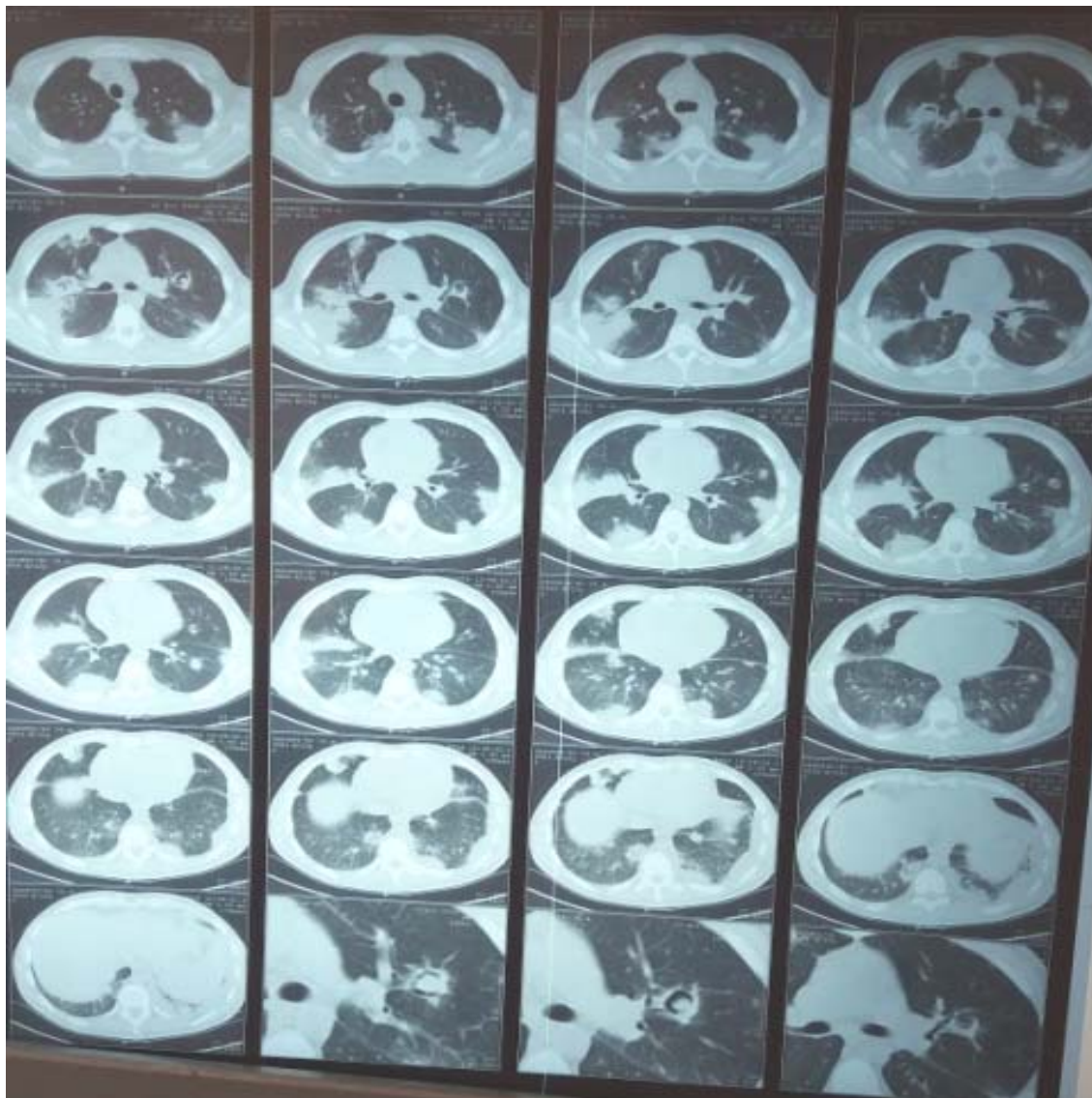


Рис. 4. КТ високого розрішення органів грудної клітки

Бактеріоскопічне дослідження БАЛ на наявність мікобактерій туберкульозу з фарбуванням за Циєм-Нільсоном, бактеріологічне дослідження на поживному середовищі Левенштейн-Йенсена та ПЛР (GeneXpert MBT/RIF[®]) дало негативні результати. Проте при бактеріологічному дослідженні БАЛ виявлено масивне зростання *Aspergillus spp.* (рис. 5).

Пацієнту проводилась терапія в повному обсязі за всіма напрямками: антимікотична (вориконазол), антибактеріальна (доріпенем), гематологічна (колонієстимулюючий фактор, транексамова кислота). За даними результатів дослідження кісткового мозку досягнута клініко-гематологічна ремісія.

На тлі призначеного лікування відмічалась позитивна динаміка у вигляді зниження температури тіла, мінімалізації кашлю, стабілізації гематологічних показників (еритроцити – 2,94 Т/л, лейкоцити – 5,2 Г/л, гемоглобін – 92 г/л).

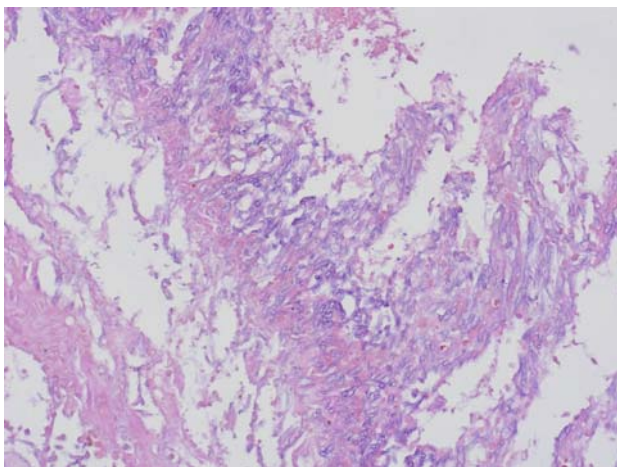


Рис. 5. Масивне зростання *Aspergillus spp.* при дослідженні БАЛ

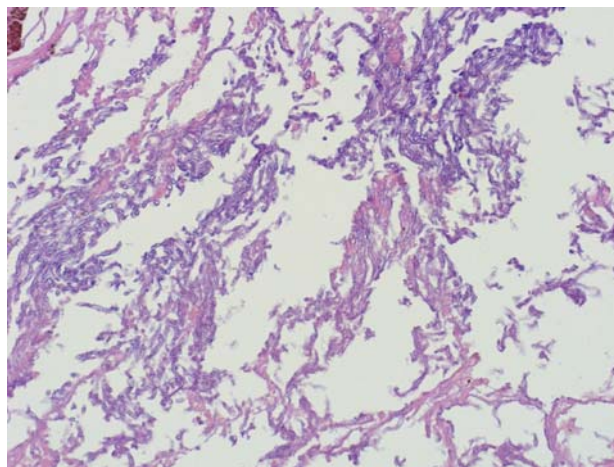
Однак через два тижні стан хворого раптово погіршився, що супроводжувалось появою вира-

женого кровохаркання, посиленням задишки, вираженою слабкістю. Проводилась гемостатична терапія, втім стан залишався тяжким та відмічалось прогресування кровохаркання, що стало приводом для виклику торакального хірурга та анестезіолога. Після обох консультацій пацієнта було переведено до ВРІТ. При перекладанні хворого з каталки на функціональне ліжко у ВРІТ у пацієнта констатована клінічна смерть. Проводились реанімаційні заходи протягом 30 хвилин, відновити діяльність серця не вдалось, зафіксовано біологічну смерть.

За результатами патологічного розтину встановлено діагноз: основний – гострий мієломонобластний лейкоз, стан після курсу ПХТ. Ускладнення основного діагнозу: інвазивний аспергільоз з поширеними вогнищами некрозу (рис. 6 А та рис. 6 Б) та одиночним вогнищем нагноєння, аррозія легеневих судин верхньої частки лівої легені. Легенева кровотеча. Дрібні вогнища крововиливів у шкіру, слизові та серозні оболонки. Виражені дистрофічні зміни внутрішніх органів. Формування еритростазів та фібринозних тромбів у судинах легень та нирок.



А



Б

**Рис. 6. Мікрофотографія аутопсійного матеріалу легені (фарбування гематоксилін-еозином):
А – вогнище некрозу з колоніями та спорами *Aspergillus spp.*,
Б – 400-кратне збільшення: спори, колонії, поодинокі *Aspergillus spp***

ПІДСУМОК

Все вищенаведене підтверджує той факт, що ІЛА є життєвоzagрозливим станом, особливо для пацієнтів з тривалою нейтропенією. При веденні таких хворих слід якомога раніше підозрювати та встановлювати діагноз ІЛА, своєчасно призначати етіотропну антимікотичну терапію. При підтвердженні діагнозу лікарю будь-якої спеціальності необхідно чітко слідувати стандартам діагностики й лікування, а саме: виконувати КТ

високого розрішення (ні в якому разі не обмежуватися лише рентгенологічним дослідженням!), бактеріологічне дослідження БАЛ, визначення рівня галактамананового антигена саме в БАЛ (визначення його в крові має низький рівень специфічності) та найголовніше – адекватно обирати клас, дозу та шлях введення антимікотичних препаратів. У той же час, з боку пацієнта вкрай важливим і необхідним є комплайєнс при виконанні діагностичних та лікувальних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аравийский Р.А. Диагностика микозов / Р.А. Аравийский, Н.Н. Клишко, Г.И. Горшкова. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/labora3.htm>.
2. Васильева Н.В. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации / Н.В. Васильева, Н.Н. Клишко, В.А. Цинзерлинг // Вестник Санкт-Петербург. мед. акад. последиплом. образования. – 2010. – № 4. – С. 5-18.
3. Елинов Н.П. Аспергиллёзная инфекция; подходы к её диагностике и лечению / Н.П. Елинов, В.С. Митрофанов, Р.М. Чернопятова // Проблемы мед. микологии. – 2002. – № 4 (1). – С. 13–20.
4. Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы / Г.А. Клясова // Соврем. онкология. – 2001. – № 3. – С. 21–24.
5. Кривец В.А. Аспергиллез легких: клинические формы, диагностика, лечение / В.А. Кривец, И.В. Гавришук // Укр. пульмонолог. журнал. – 2015. – № 4. – С. 69-74.
6. Особенности дифференциальной диагностики грибковых поражений легких (клинический случай) / В.А. Шупер, С.В. Шупер, Ю.И. Вагина, А.А. Гаврилов // Проблемы екологічної та мед. генетики і клініч. імунології. – 2013. – № 4 (118). – С. 338–346.
7. Пересада Л.А. Инвазивный легочный аспергиллез – случай из практики / Л.А. Пересада // Укр. пульмонолог. журнал. – 2005. – № 1. – С. 56–58.
8. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Т. 2 / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Литтерра, 2017. – 544 с.
9. Рущая Е.А. Аспергиллёз лёгких / Е. А. Рущая // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы лучевой диагностики». – Минск, 2001. – С. 75-81.
10. Филоненко Е.С. Инвазивные микозы в гематологии. Современные стандарты диагностики и лечения / Е.С. Филоненко, И.А. Крячок // Клинич. онкология. – 2015. – № 4 (20). – С. 49–61.
11. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review / D.W. Denning, K. Riniotis, R. Dobrashian [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37, Suppl. 3. – P. 265-280.
12. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review / D. W. Denning, K. Riniotis, R. Dobrashian [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37, Suppl. 3. – P. S265-S280.
13. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity / R.E. Binder, L.J. Faling, R.D. Pughatch [et al.] // Medicine. – 1982. – Vol. 61. – P. 109-124.
14. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management / D.W. Denning, J. Cadranell, C. Beigelman-Aubry [et al.] // Eur. Resp. J. – 2016. – Vol. 47. – P. 45-68.
15. Centres for disease control and prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Word Mortal Wkly Rep. – 1997. – Vol. 46, Rr-1. – P. 1-79.
16. Denning D.W. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases / D.W. Denning, D.A. Stevens // Rev. Infect. Dis. – 1990. – Vol. 13, N2. – P. 345.
17. Ellepola A.N. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis / A.N. Ellepola, C.J. Morrison // J. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, Spec. N. – P. 65-84.
18. Finegold S.M. Aspergillosis: a review and report of 12 cases / S.M. Finegold, D. Will, J.F. Murray // J. Med. – 1959. – Vol. 27. – P. 463-482.
19. Fridkin S.K. Epidemiology of nosocomial fungal infections / S. K. Fridkin, W. R. Jarvis // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 9, N 4. – P. 499-511.
20. Harrison's Principles of internal medicine / A. Fauci, D. Kasper, D. Longo, E. Braunwald, S. Hauser [et al.]; 17 ed. – The McGraw-Hill Companies, 2008.
21. Hope W.W. The invasive and saprophytic syndromes due to Aspergillus spp. / W.W. Hope, T.J. Walsh, D.W. Denning // Med. Mycol. – 2005. – Vol. 43, Suppl. 1. – S207-S238.
22. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003) / G. Chamilos, M. Luna, R.E. Lewis [et al.] // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 986-989.
23. Longbottom J.L. Diagnostic precipitin test in Aspergillus pulmonary mycetoma / J.L. Longbottom, J. Peypys, F.T. Clive // Lancet. – 1964. – Vol. 1. – P. 588-589.
24. Lortholory O. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency / O. Lortholory, B. Dupont // Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 10, No 3. – P. 477-504.
25. Manuel R.J. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis / R.J. Manuel, C.C. Kibbler // J. Hosp. Infect. – 1998 – Vol. 39, N 2. – P. 95-109.
26. Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotising pulmonary aspergillosis / I. Hafeez, M.F. Muers, S.A. Murphy [et al.] // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – P. 717-719.
27. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals / A. Voss, J.A.J.W. Kluytmans, J.G.M. Koeleman [et al.] // Eur. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 15, N 12. – P. 909-912.
28. Pathogenesis and clinical features of chronic pulmonary aspergillosis is it possible to distinguish CNPA and CCPA clinically? / K. Izumikawa, T. Tashiro, M. Tashiro [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2014. – Vol. 20. – P. 208-212.
29. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America / T.F. Patterson, G.R. Thompson III, D.W. Denning [et al.] // Clin. Infect. Diseases. – 2016. – Vol. 63. – P. e1-60.
30. Review. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine / L. Goldman, D. Ausiello. – 23 ed. – Saunder Elsevier, 2007.

31. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung /

W.B. Geftter, T.R. Weingrad, D.M. Epstein [et al.] // Radiology. – 1981. – Vol. 140. – P. 313-321.

REFERENCES

1. Araviyskiy RA, Klimko NN, Gorshkova GI. [Diagnosis of fungal infections]. [Internet]. Russian. Available from: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/labora3.htm>
2. Vasil'eva NV, Klimko NN, Tsinzerling VA. [Diagnosis and treatment of invasive mycoses: current recommendations]. Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii posle diplomnogo obrazovaniya. 2010;4:5–18. Russian.
3. Elinov NP, Mitrofanov VS, Chernopyatova RM. [Aspergillosis infection; approaches to its diagnosis and treatment]. Problemy med. mikologii. 2002;4(1):13-20. Russian.
4. Klyasova GA [Invasive mycoses in oncohematology: the current state of the problem]. Sovremennaya onkologiya. 2001;3:21-24. Russian.
5. Krivets VA, Gavrysyuk IV. [Pulmonary aspergillosis: clinical forms, diagnosis, treatment]. Ukr. Pulmonol. J. 2015;4:69-74. Russian.
6. Shuper VA, Shuper SV, Vagina YuI, Gavrillov AA. [Features of differential diagnostics of fungal lung lesions (clinical case)]. Problemi ekologichnoï ta medichnoï genetiki i klinichnoï imunologii. 2013;4(118):338-46. Russian.
7. Peresada LA. [Invazivnyy legochnyy aspergillez – sluchay iz praktiki]. Ukr. Pulmonol. J. 2005;1:56-58. Russian.
8. Chuchalina AG. [Respiratory medicine: a guide: in 3 tons, ed. AG Chuchalina]. Moskva, Litterra. 2017;2:133-57. Russian.
9. Rutskaya EA [Aspergillosis of the lungs]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy luchevoy diagnostiki» – Minsk, 2001:75-81. Russian.
10. Filonenko ES, Kryachok IA. [Invasive mycoses in hematology. Modern standards of diagnosis and treatment]. Klinicheskaya onkologiya. 2015;4(20):49-61. Russian.
11. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin. Infect. Dis. 2003;37:Suppl.3:265-80.
12. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin. Infect. Dis. 2003;37:Suppl.3,S265-80.
13. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. Medicine. 1982;61:109-24.
14. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur. Respir. J. 2016;47:45-68.
15. Centres for disease control and prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Word Mortal Wkly Rep. 1997 Jan 3;46(Rr-1):1-79.
16. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. Rev. Infect. Dis. 1990;13(2):345.
17. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. J. Microbiol. 2005;43(Spec.):65-84.
18. Finegold SM, Will D, Murray JF. Aspergillosis: a review and report of 12 cases. J. Med. 1959;27:463-82.
19. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Microbiol. Rev. 1996;9(4):499-511.
20. Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J. 17 ed. Harrison's Principles of internal medicine. The McGraw-Hill Companies; 2008.
21. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to Aspergillus spp. Med Mycol. 2005;43:Suppl. 1,S207-38.
22. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). Haematologica. 2006;91:986-9.
23. Longbottom JL, Pepys J, Clive FT. Diagnostic precipitin test in Aspergillus pulmonary mycetoma. Lancet. 1964;1:588-9.
24. Lortholory O, Dupont B. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. Clin. Microbiol. 1997;10(3):477-504.
25. Manuel RJ, Kibbler CC. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. J. Hosp. Infect. 1998;39(2):95-109.
26. Hafeez I, Muers MF, Murphy SA, et al. Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotising pulmonary aspergillosis. Thorax. 2000;55:717-9.
27. Voss A, Kluytmans JAJW, Koeleman JGM, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. Eur. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1996;15(12):909-12.
28. Izumikawa K, Tashiro T, Tashiro M, et al. Pathogenesis and clinical features of chronic pulmonary aspergillosis is it possible to distinguish CNPA and CCPA clinically? J. Infect. Chemother. 2014;20:208-12.
29. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2016;63:e1-60.
30. Review. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. 23 ed. Saunder Elsevier; 2007.
31. Geftter WB, Weingrad TR, Epstein DM, et al. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. Radiology 1981;140:313-21.