

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СУПЕРИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОЙ СТАФИЛОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ

А.В. Ежов¹, Н.Ю. Шутова², Л.Ф. Хусаинова², Р.И. Новикова²

¹ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России;

²МУЗ МСЧ № 3, Ижевск

Контакты: Андрей Владимирович Ежов andigel2@rambler.ru

Описанный случай представляет собой клинический интерес с точки зрения сложности диагностики грибковой инфекции, осложнившей течение тяжелой стафилококковой деструктивной пневмонии.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, стафилококковая пневмония, суперинфекция

INVASIVE ASPERGILLOSIS AS A MANIFESTATION OF SUPERINFECTION IN THE PRESENCE OF SEVERE STAPHYLOCOCCUS PNEUMONIA

A.V. Ezhov¹, N.Yu. Shutova², L.F. Khusainova², R.I. Novikova²

¹Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

²Medical Sanitary Unit № 3, Izhevsk

The clinical case is of clinical interest in terms of the complexity of diagnosis of fungal infection complicating the course of severe destructive Staphylococcus pneumonia.

Key words: invasive aspergillosis, Staphylococcus pneumonia, superinfection

Введение

Аспергиллез — наиболее распространенный из микозов легких, основные возбудители которого — *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger* — представлены повсеместно: в почве, пыли, гниющих растениях, компонентах зданий, системах вентиляции и водоснабжения, пищевых продуктах, на домашних растениях и цветах. Несмотря на повсеместное присутствие *Aspergillus spp.*, у иммунокомпетентных людей инвазивный аспергиллез обычно не возникает, так как организм защищен от возбудителей оппортунистических микозов. Частота инвазивного аспергиллеза в экономически развитых странах составляет 12–34 случая на 1 млн населения в год [1]. Инвазивный аспергиллез наиболее часто развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической терапии, у пациентов, длительно получающих кортикостероиды и иммуносупрессоры. В последние годы отмечено увеличение частоты инвазивного аспергиллеза у больных без типичных факторов риска, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), респираторным дистресс-синдромом взрослых, острой почечной недостаточностью, распространенными ожогами, тяжелой бактериальной инфекцией на фоне лечения антибиотиками широкого спектра

действия, у пациентов, страдающих хроническими синуситами и отитами [1–4].

Клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких неспецифичны. Наиболее частыми симптомами заболевания являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра действия повышение температуры тела > 38 °С длительностью более 96 ч, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка [1, 5, 6]. Методы диагностики инвазивного аспергиллеза включают в себя рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) легких для выявления очагов поражения, серологическую диагностику для определения галактотоманна в бронхоальвеолярном лаваже и в сыворотке крови, бронхоскопию, биопсию очагов поражения, микроскопию и посев бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала [1, 2, 5–7]. Выявление возбудителя аспергиллеза у тяжелобольных пациентов является плохим прогностическим маркером и связано с высокой смертностью независимо от того, является ли процесс инвазивным либо это просто колонизация [8].

Без лечения инвазивный аспергиллез практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 нед после начала заболевания. При проведении лечения летальность составляет 30–50 %. Комплекс

лечебных мер включает незамедлительную антифунгальную терапию, устранение или уменьшение выраженности факторов риска и хирургическое удаление пораженных тканей. Кроме лечения установленного заболевания возможно назначение эмпирической антифунгальной терапии (когда имеется высокий риск инвазивного аспергиллеза и клинические признаки, но лабораторное подтверждение отсутствует) или превентивной антифунгальной терапии (когда высок риск инвазивного аспергиллеза, присутствуют лабораторные признаки, но нет клинических проявлений) [1].

Пациентка Г., 47 лет, экстренно поступила 23.11.09 в терапевтическое отделение с жалобами на кашель со слизистой мокротой в умеренном количестве с примесью алой крови, боль в грудной клетке справа при дыхании, кашле, общую слабость, одышку при незначительной нагрузке, тошноту, рвоту (до 5 раз/сут), жидкий стул (до 6 раз/сут). Заболела 19.11.09: почувствовала озноб, 21.11.09 температура повысилась до 40 °С, возник кашель со светлой мокротой, боли в правой половине грудной клетки. 23.11.09 появился многократный жидкий стул, рвота, надсадный кашель с алой кровью, резкая слабость, одышка, что послужило поводом для вызова скорой медицинской помощи. Из анамнеза: во время отдыха в Сочи в сентябре 2009 г. перенесла аденовирусную инфекцию, которая протекала с гнойным конъюнктивитом, обострением хронического гайморита, повышением температуры до 38 °С. С конца сентября 2009 г. впервые в жизни возник рецидивирующий фурункулез, который сохранялся до момента поступления в стационар. За 2 мес до начала настоящего заболевания парикмахерская, где работает пациентка, переехала в недавно отремонтированное помещение, расположенное на «нулевом» этаже старого здания с плохой вентиляцией.

Состояние при поступлении тяжелое. Кожные покровы бледные. На коже головы, подмышечной области справа, надлобковой области — фурункулы. Дыхание везикулярное, жесткое, ослаблено в подлопаточной области справа, частота дыхательных движений 26 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, АД 60/20 мм рт. ст., пульс 98 в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Отеков нижних конечностей нет.

В крови увеличение количества лейкоцитов до $10,6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ до 50 мм/ч. На ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 102 в мин. Рентгенография легких от 23.11.09: легочные поля прозрачны, легочный рисунок не усилен, корни фиброзные, сердце, диафрагма без особенностей (рис. 1). Предварительный диагноз: грипп, тяжелое течение. Инфекционно-токсический шок III степени. В связи с тяжестью состояния больная была госпитализирована в отделение интенсивной терапии, где начато лечение: азитромицин 500 мг/сут, цефтриаксон 2 г/сут, допамин в инотропной дозе, преднизолон, инфузионная терапия. Состояние стабилизировалось, больная переведена в терапевтическое отде-

ление. Анализ на грипп А (H1/N1) отрицательный. Антител к ВИЧ-инфекции нет.

27.11.09 (5-е сутки со дня госпитализации) утром повысилась температура до 39 °С с ознобом, появился надсадный кашель с бурой мокротой. Рентгенография легких от 27.11.09: динамика отрицательная — инфильтрация легочной ткани в верхней доле правого легкого S1—3, без четких контуров (рис. 2). В анализах крови — увеличение количества лейкоцитов до $28,6 \times 10^9/\text{л}$, уменьшение тромбоцитов до $156 \times 10^9/\text{л}$, снижение фибриногена до 1,7 г/л, повышение уровня маркеров тромбинемии (увеличение РФМК до 280 мкг/мл, увеличение Д-димера до 2000 нг/мл). Получен результат посева мокроты от 23.11.09, в котором выявлен *S. aureus* — культура MSSA 10^5 КОЕ. В связи с вероятным диагнозом: стафилококковый сепсис, деструктивная пневмония справа, на 5-е сутки со дня госпитализации проведена смена антибактериальной терапии на комбинацию цефепима (2 г в/в каждые 8 ч) с ципрофлоксацином (400 мг каждые 8 ч), назначена коррекция ДВС-синдрома: свежезамороженная плазма с гепарином. На следующий день температура снизилась до субфебрильных цифр, улучшилось самочувствие. Выполнена ЭхоКГ 27.11.09: легочной гипертензии и вегетаций на клапанах нет.



Рис. 1. Рентгенография легких от 23.11.2009: легочные поля прозрачны, легочный рисунок не усилен, корни фиброзные



Рис. 2. Рентгенография легких от 27.11.2009: динамика отрицательная — появилась инфильтрация легочной ткани в верхней доле правого легкого S1—3, без четких контуров

30.11.09 (8-е сутки) проведена КТ легких: в верхней доле правого легкого, преимущественно S3, нижней доле в S6 и S10 неоднородная инфильтрация легочной ткани с очагами деструкции до 10 мм в S3. На фоне инфильтрации видны просветы бронхов. В плевальном слое очаговые образования до 21 мм в диаметре. В левом легком субплевально в S1–2 и в базальных отделах — очаги до 20 мм с мелкими полостями в центре. Легочный рисунок усилен. Просветы трахеи, главных, долевых, сегментарных бронхов свободны. Средостение без особенностей. Лимфоузлы паратрахеальные — до 10 мм, бифуркационные — до 9,5 мм. Плевральные полости свободны. Утолщена задняя паракостальная плевра справа. Заключение: двусторонняя деструктивная пневмония, с преимущественным поражением S3, S6, S10 справа.

01.12.09 (9-е сутки) ухудшение состояния: повышение температуры до 38 °С, озноб, кашель с умеренным количеством мокроты бурого цвета, сильная боль в грудной клетке справа при дыхании, кашле, усиление одышки, появились отеки нижних конечностей, резкая общая слабость. Неоднократно исследовались анализы мокроты на наличие бацилл Коха (БК) — результат отрицательный. По данным фибробронхоскопии: эндобронхит I степени. В анализах крови от 01.12.09 сохранялось увеличение лейкоцитов до $25,8 \times 10^9/\text{л}$, в коагулограмме — снижение фибриногена до 1,7 г/л, резкое падение уровня антитромбина-3 до 4,94 мг/дл (норма 17–38). Неоднократно взятые посевы крови на стерильность роста микрофлоры не давали. К 01.12.09 был готов посев мокроты, взятой 27.11.09: *S. aureus* — культура MRSA 10^5 КОЕ. В связи с этим на 9-е сутки была проведена коррекция лечения — смена антибиотиков с учетом высева метициллин-резистентной флоры на ванкомицин 1 г/сут и имипенем 1 г в/в каждые 8 ч. С целью регуляции нарушений в системе гемостаза введен антитромбин-3, свежезамороженная плазма. Несмотря на проводимую терапию, сохранялось повышение температуры до 38,2 °С, одышка, боли в грудной клетке, кашель с бурой мокротой. 07.12.09 выполнена рентгенография легких: в сравнении с предыдущими снимками незначительная динамика — сохраняется инфильтрация в S1–3 и S6 справа, гидроторакс справа. Проведена пункция плевральной полости: удалено 200 мл серозно-геморрагической жидкости.

08.12.09 (16-е сутки) — вновь повышение температуры до 39 °С с ознобом, усиление одышки, появился жидкий стул до 5 раз/сут, сохранялся кашель с мокротой бурого цвета. В анализах крови — лейкоцитоз до $16,4 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 69 мм/ч. В коагулограмме повышены РФМК до 240 мкг/мл, Д-димеры до 2000 нг/мл, вновь снижение уровня антитромбина-3 до 3,4 мг/дл. В посеве мокроты рост *Candida albicans* 10^4 /мл. К имеющейся антибактериальной терапии добавлен флуконазол (в/в 200 мг/сут), метронидазол (250 мг каждые 8 ч внутрь).

Пациентка была осмотрена фтизиатром и онкологом, исследована мокрота на атипичные клетки, данных за ту-

беркулез легких и онкопатологию нет. 12.12.09 проведена рентгенография легких: динамика положительная — инфильтрация несколько уменьшилась (рис. 3).



Рис. 3. Рентгенография легких от 12.12.2009: динамика слабopоложительная — интенсивность инфильтрации несколько уменьшилась

15.12.09 (23-и сутки) выполнена КТ в динамике: сохраняется инфильтрация в S3, S6, S10 правого легкого, на фоне инфильтрации — множество полостей распада 10–20 мм в диаметре. В S10 справа — инфильтрат округлой формы до 30 мм в диаметре с полостью распада 11×18 мм. Сохраняются субплевральные очаги инфильтрации в S2 слева и в базальных сегментах. Увеличены паратрахеальные и единичные бронхопультмональные лимфоузлы до 10 мм. Справа выпот в плевральной полости. Заключение: двусторонняя деструктивная пневмония, экссудативный плеврит справа.

По 17.12.09 (25-е сутки) сохранялось повышение температуры до 38,5 °С, одышка, кашель с мокротой бурого цвета, несмотря на проводимую терапию. Повторно проводилось ЭхоКТ от 17.12.09 — вегетации на клапанах отсутствуют.

В связи с наличием клинических, эпидемиологических данных и результатов КТ было заподозрено наличие инвазивного аспергиллеза легких. Взят анализ на аспергиллез методом ИФА: IgG отрицательный. Наличие антибиотикорезистентной лихорадки и факторы риска инвазивного аспергиллеза позволили 17.12.09 (на 25-е сутки от начала госпитализации) эмпирически назначить антифунгальную терапию — амфотерицин В 50 мг/сут, на фоне чего температура снизилась через 24 ч до субфебрильных цифр, а на 5-й день приема препарата стойко нормализовалась. В связи с очень плохой переносимостью амфотерицина В и стабилизацией состояния пациентки произведена смена противогрибкового препарата на итраконазол (400 мг/сут), который пациентка принимала до выписки из клиники. Самочувствие за период с 18.12.09 по 19.01.10 (день выписки) значительно улучшилось: кашель по утрам со слизистой мокротой, периодически с бурыми включениями, одышка —

только при быстрой ходьбе, купировались отеки нижних конечностей, уменьшились боль в грудной клетке и общая слабость. За этот период улучшились анализы крови: количество лейкоцитов снизилось до $7,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — до 22 мм/ч. В посеве мокроты от 12.01.10 (50-й день госпитализации) выявлен *Aspergillus niger* 1 КОЕ.

Рентгенография легких от 25.12.09 и 11.01.10. Заключение: правосторонняя S1, S6 пневмония справа в фазе обратного развития.

15.01.10 выполнена КТ легких: в сравнении с предыдущими данными отмечается положительная динамика: инфильтрация легочной ткани в S3, S6 правого легкого уменьшилась, стала плотнее, однороднее, уменьшилось количество полостей распада, инфильтрат в S10 справа стал однородным, плотным, размер — до 25 мм в диаметре, мелкие очаги в S2 слева и в прикорневых отделах справа без полостей распада в виде ограниченного пневмофиброза, слева очаг в базальных отделах до 10 мм в диаметре, увеличены бифуркационные лимфоузлы до 13 мм, плевральные полости свободны, утолщена задняя паракостальная плевра. Заключение: двусторонняя деструктивная пневмония в стадии обратного развития, не исключается аспергиллез в S3, S10 справа.

Заключительный диагноз: внебольничный тяжелый стафилококковый сепсис (MSSA) вследствие рецидивирующего фурункулеза. Осложнения: септический шок. Двусторонняя деструктивная пневмония, тяжелое течение. ДВС-синдром, подострое течение. Суперинфекция *Aspergillus niger* с развитием инвазивного аспергиллеза легких. ДН 3–1 (при выписке).

Пациентка выписана 19.01.10 на амбулаторное лечение под наблюдение пульмонолога, с рекомендациями приема итраконазола в течение 2 мес. Спустя 3 мес была проведена КТ легких: динамика положительная — инфильтрации и полостей распада нет. Самочувствие пациентки удовлетворительное, что позволило вернуться к труду в мае 2010 г.

Обсуждение

Практический интерес представленного клинического случая связан с относительной редкостью грибковых поражений легких, неспецифичностью их клинических проявлений, многообразием рентгенологических признаков, что создает трудности в своевременной диагностике инвазивного аспергиллеза. Кроме того, аспергиллез легких является достаточно редким проявлением суперинфекции на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия [9]. Суперинфекция возникает как результат последовательно развивающихся событий: подавление антибиотиками чувствительной к нему микрофлоры, нарушение мик-робного баланса, размножение микроорганизма, устойчивого к антибиотику, накопление биомассы микроба, достаточной для болезнетворного воздействия на ткани человека, возникновение и развитие инфекционного процесса [9]. Для развития патологического

процесса, вызванного аспергиллами, должен присутствовать определенный комплекс условий и причин: вдыхание большого количества спор гриба, бессимптомное носительство (колонизация аспергиллами), снижение иммунитета, длительная антибактериальная терапия. Можно предполагать, что условия труда пациентки способствовали попаданию избыточного количества спор гриба в дыхательные пути. Развившаяся тяжелая стафилококковая инфекция привела к снижению иммунитета, длительная терапия антибиотиками широкого спектра действия подавила чувствительную к ним микрофлору, чей ареал заняли грибы. Таким образом, у нашей больной имело место повторное заражение новым инфекционным агентом в условиях незавершенного инфекционного процесса, вызванное другим микроорганизмом, устойчивым к лекарственному веществу, которое применялось для лечения первичной инфекции, т. е. присутствовал феномен суперинфекции.

Для диагноза инвазивного аспергиллеза выделены 3 уровня достоверности: доказанный, вероятный и возможный. Доказанный инвазивный аспергиллез подразумевает наличие гистопатологических доказательств инфекции и положительного результата культурального исследования из стерильных в норме биосубстратов. Определение вероятного аспергиллеза должно подтверждаться 3 составляющими: факторы риска, клиника (симптомы, КТ) и данные микробиологических исследований. Возможный аспергиллез подразумевает наличие факторов риска и одного микробиологического либо клинического подтверждения [5]. Уровень достоверности аспергиллеза у нашей пациентки можно определить как «вероятный», это подразумевает относительно высокую возможность того, что признаки и симптомы инфекции у иммунокомпрометированного пациента вызваны грибами рода *Aspergillus*.

Грибы рода *Aspergillus* вызывают поражения, которые традиционно принято разделять на инвазивные (аспергиллез легких и трахеобронхиального дерева, синуситы, поражение кожи и мягких тканей, а также гематогенная диссеминация с поражением других органов), сапрофитические (отомикоз и легочная аспергиллема) и аллергические (аллергический аспергиллезный синусит и аллергический бронхолегочный аспергиллез) [5]. В рассмотренном клиническом случае имеет место инвазивный аспергиллез легких и трахеобронхиального дерева, так как их разделение представляется довольно условным, потому что наличие изолированных процессов при остром инвазивном аспергиллезе маловероятно. Учитывая наличие хронического двустороннего гайморита в анамнезе, возможно было бы допустить возникновение острого патологического процесса в придаточных пазухах носа, однако пациентка не предъявляла жалоб со стороны этих органов. Отрицательные значения IgG на аспер-

гиллез позволяют исключить наличие хронического аспергиллеза придаточных пазух носа, тогда как колонизация аспергиллами слизистых носа могла стать причиной возникновения инфекционного процесса.

Практическим врачам необходимо помнить о такой важной причине антибиотикорезистентной лихорадки, как инвазивные микозы, и при наличии факторов риска эмпирически назначать антифунгальную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. СПб.: ООО «Компания БОРГЕС», 2008.
2. Медицинская микология: руководство для врачей. Под ред. В.Б. Сбойчакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Holding K.J., Dworkin M.S., Wan P.C. et al. Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. Clin Infect Dis 2000;31(5):1253–7.
4. Mylonakis E., Rich J., Skolnik P.R. et al. Invasive Aspergillus sinusitis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review. Medicine (Baltimore) 1997;76(4):249–55.
5. Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В. Лечение аспергиллеза: обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2008; 10(2):96–133.
6. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Национальные рекомендации. М., 2010.
7. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: в 2 т. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
8. Khasawneh F., Mohamad T., Moughrabieh M.K. et al. Isolation of Aspergillus in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. J Crit Care 2006;21(4):322–7.
9. Поляк М.С. Антибиотикотерапия. Теория и практика. СПб.: ИнфомМед, 2010.