

А.В.Кулешов¹, В.С.Митрофанов²

Аллергический бронхолегочный аспергиллез в сочетании с аспергиллемой

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;

2 – НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1 / 28

A.V.Kuleshov, V.S.Mitrofanov

Allergic bronchopulmonary aspergillosis: diagnostic and therapeutic aspects

Key words: allergic bronchopulmonary aspergillosis, itraconazole.

Ключевые слова: аллергический бронхолегочный аспергиллез, итраконазол.

Согласно современным представлениям о патогенезе аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), это заболевание определяется как комбинированная аллергическая реакция в ответ на колонизацию дыхательных путей плесневыми грибами *Aspergillus fumigatus*. Также не исключено, что имеет место генетическая предрасположенность, связанная с дефектом системы легочного сурфактанта [1]. Хроническое воспаление, инфильтрация в легких ведут к ремоделированию дыхательных путей, развитию бронхоэктазов, легочного фиброза и формированию дыхательной недостаточности. Широко известны диагностические признаки АБЛА, которые включают в себя бронхиальную астму (БА), инфильтрат в легких, эозинофилию крови и мокроты, высокий уровень иммуноглобулина Е (IgE), сенсibilизацию к *A. fumigatus*, определяемую по кожным тестам или по наличию специфических IgE и иммуноглобулина G (IgG) к *A. fumigatus*, выделение грибов из мокроты, центральные бронхоэктазы. В то же время значение бронхоэктазов в патогенезе АБЛА до сих пор не вполне определено: они могут быть как результатом ремоделирования бронхов в ходе длительного течения заболевания, так и местом первичной колонизации грибами и, как следствие, источником сенсibilизации, т. е. непосредственно причиной формирования АБЛА. В статье представлено наблюдение с образованием в старой постпневмонической легочной полости аспергиллемы (гигантской грибной колонии), возможно, ставшей причиной АБЛА.

Пациентка Б. 15 лет обратилась в клинику с жалобами на кашель с умеренным количеством мокроты, затрудненное дыхание. В возрасте 4 и 5 лет перенесла острую правостороннюю нижнедолевую пневмонию с локализацией в С8. В январе 2002 г. отмечалась клиника ОРВИ, лечилась симптоматически с положительной динамикой, но после перенесенного заболевания появились боли в правой половине грудной клетки по задней поверхности. 28.02.02 зарегистрированы подъем t° до фебрильных цифр, кашель, боли в грудной клетке. На рентгенограмме грудной клетки 03.04.02 выявлены инфильтративные изменения в нижней доле

правого легкого. Инфильтрат локализовался в С8 правого легкого, имел нечеткие контуры, достаточно однородную структуру. Отмечалось расширение корней легких, усиление легочного рисунка в обоих легких за счет интерстициального компонента.

Пациентка получила курс антибактериальной терапии ципрофлоксацином в течение 12 дней без динамики: на рентгенограмме от 18.04.02 сохранялись инфильтративные изменения нижней доли правого легкого, в связи с чем была направлена участковым врачом на консультацию в противотуберкулезный диспансер с диагнозом рецидивирующее течение хронической пневмонии, инфильтративный туберкулез справа. В диспансере был назначен курс терапии амоксициллином / клавуланатом в течение 14 дней. На фоне лечения отмечена некоторая положительная динамика: снижение температуры до нормальных цифр, уменьшение кашля, рентгенографически – уменьшение инфильтрации. Лето пациентка провела у родственников в Киргизии, самочувствие в это время было хорошим, а жалобы отсутствовали.

В сентябре 2002 г. состояние ухудшилось: появились кашель, затрудненное дыхание, посредством рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлено усиление инфильтрации в нижней доле правого легкого. Учитывая характер жалоб и рентгенологических изменений, девочка направлена на обследование и лечение в противотуберкулезный санаторий, где при обследовании были выявлены эозинофилия крови (14 %) и *Candida albicans* в мокроте, в связи с чем больная была направлена на обследование и уточнение диагноза в НИИ микологии.

В анамнезе у пациентки с рождения отмечены проявления atopического дерматита, с 3 лет – проявления бронхообструкции 3–4 раза в год на цветение трав. С 6-летнего возраста наблюдается аллергия с диагнозом atopическая БА (бытовая, пыльцевая сенсibilизация) легкого эпизодического течения, базисную терапию не получала, обструктивный синдром снимала приемом эуфиллина. С 13 лет регистрируются проявления atopического дерматита, клинической картины БА не было.

Следует отметить неблагоприятные условия проживания: 1-й этаж, сырая квартира с запахом плесени.

При поступлении в клинику состояние было удовлетворительным. В легких прослушивались сухие свистящие хрипы. В клиническом анализе крови выявлялась эозинофилия – 7–9 % (абсолютное количество – 546–720 в мм³). Уровень общего IgE составил > 1 000 ед/мл, выявлен высокий уровень специфических IgE и IgG к *A. fumigatus* в титре 1 : 1 600 (норма – до 1 : 400). Кожная проба (прик-тест) с антигеном *A. fumigatus* положительная (гиперчувствительность немедленного типа). Также обнаружены специфические IgE к другим аллергенам: пыльце растений, домашней пыли, эпидермальным аллергенам кошки и собаки, пищевым (рыба и яйцо).

При спирометрии выявлены очень легкие нарушения бронхиальной проводимости при нормальных показателях жизненной



Рис. 1. Больная Б., 15 лет. Диагноз: аллергический бронхолегочный аспергиллез. В прикорневых отделах С6 правого легкого выявлена зона инфильтрации достаточно однородной структуры с нечеткими контурами. Аналогичные изменения в С3 левого легкого

емкости легких, проба с салбутамолом положительная (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с – 21 %), бронхиальная проводимость восстанавливается до нормы.

На рентгенограммах грудной клетки, которые были выполнены 16.09.02 в прямой и 2 боковых проекциях, в прикорневых отделах С6 правого легкого была выявлена зона инфильтрации достаточно однородной структуры, с нечеткими контурами (рис. 1). Аналогичные изменения были просматривались в С3 левого легкого. Также отмечались расширение корней легких и усиление легочного рисунка. В С8 правого легкого выявлялась деформация легочного рисунка – возможно, за счет поствоспалительных изменений. 25.09.02 выполнено рентгеновское томографическое исследование легких. При последующем анализе томограмм было заподозрено наличие полости с содержимым на фоне инфильтративных изменений в С6 правого легкого. Инфильтративные изменения в С3 левого легкого – без динамики. На рентгенограммах грудной клетки в прямой и 2 боковых проекциях от 14.10.02 отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в пораженных сегментах легких. Признаков полости в правом легком выявлено не было. Больная была направлена на КТ грудной клетки.

При КТ грудной клетки от 06.11.02, выполненной в спиральном режиме, дополненной тонкими срезами в алгоритме высоко-го разрешения и исследованием в положении на животе, была выявлена полость в С6 правого легкого с неравномерно утолщен-

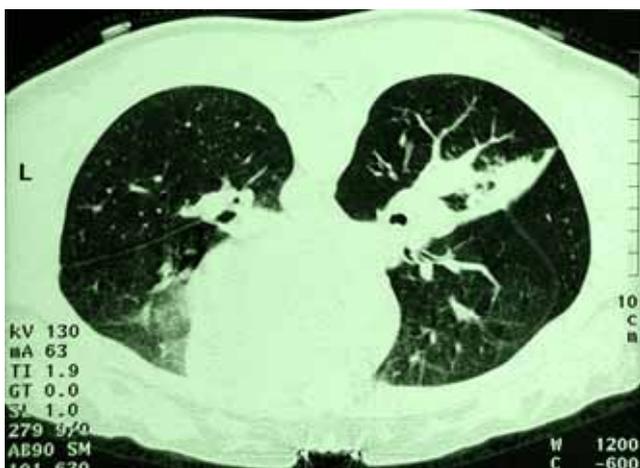


Рис. 2. Больная Б., 15 лет. КТ в положении на животе. Выявлена полость в С6 правого легкого с неравномерно утолщенными стенками на фоне инфильтративных изменений окружающей легочной ткани с содержимым округлой формы и однородной структуры с четкими контурами. При перемене положения тела отмечено перемещение содержимого внутри полости (симптом "погремушки")



Рис. 3. Больная Б., 21 год. Диагноз: аллергический бронхолегочный аспергиллез, рецидив. В заднем сегменте верхней доли правого легкого – инфильтрат и толстостенная многокамерная воздушная полость с нечеткими неровными контурами и с содержимым внутри

ными стенками, на фоне инфильтративных изменений окружающей легочной ткани. Размеры полости – 4,5 × 2,0 × 0,4 см. Содержимое полости имело округлую форму, довольно четкие контуры, однородную структуру, диаметр ~ 0,4 см. При перемене положения тела отмечался симптом "погремушки" (перемещение содержимого в полости), как показано на рис. 2. В С3 левого легкого выявлена инфильтрация с ателектатическим компонентом, расположенная субплеврально, с довольно четкими втянутыми контурами и однородной структурой. В С3 правого легкого отмечалось умеренное неравномерное расширение просвета сегментарного бронха. В С8 правого легкого выявлены участки пневмофиброза. В базальных отделах обоих легких – большое количество плевродиафрагмальных спаек. В средостении обнаружены лимфатические узлы паратрахеальной, бифуркационной и бронхопульмональных групп до 0,6 см.

Применение комбинации будесонида / формотерола в суточной дозе 640 / 18 мкг в течение 1 мес. и итраконазола в дозе 200 мг в сутки существенного влияния на легочный инфильтрат не оказало, несмотря на то, что симптомы БА полностью контролировались. Разрешение инфильтратов произошло только после назначения перорального преднизолона.

Проведена терапия преднизолоном из расчета 0,5 мг на 1 кг на протяжении 2 нед., переводом на прием через день с последующей постепенной отменой в течение 2 мес. и итраконазолом в дозе 200 мг в сутки в течение 3 мес. Удалось добиться положительной клинической динамики, разрешения инфильтрации и исчезновения аспергиллемы на рентгенограммах. Далее в течение 6 лет никаких симптомов заболевания не выявлялось, и пациентка к врачу не обращалась.

Состояние ухудшилось с декабря 2008 г. (возраст пациентки – 22 года): развился кашель с комковатой мокротой, появились приступы удушья, одышки. Общий уровень IgE составил 1 167 ед./мл, выявлены высокие титры специфических IgE и IgG к *A. fumigatus*, что позволяет говорить об обострении АБЛА. На КТ от 17.02.09 в заднем сегменте верхней доли правого легкого определялись инфильтрат и толстостенная многокамерная воздушная полость с нечеткими неровными контурами, связанная с бронхом. Отмечались кистозные расширения субсегментарных бронхов в обоих легких, очаговые изменения интерстиция в С3 справа и С6 слева (рис. 3).

Обсуждение

Случаи сочетания АБЛА с аспергиллемой встречаются не так редко [2]. В данном наблюдении можно говорить об относительно ранней диагностике АБЛА от начала клинических проявлений. Представляют интерес данные анамнеза о перенесенной пневмонии в возрасте 4–5 лет в С8, как в раз в том месте, где

сформировалась полость. Можно предполагать, что полость существовала длительный период времени и затем явилась местом колонизации грибами, которые пациентка могла вдохнуть во время проживания в заплесневелом помещении. Несомненно, эта колонизация явилась главным фактором запуска обострения АБЛА. Проведение КТ, в отличие от обычных рентгенографии, позволило выявить аспергиллему и облегчить диагностику АБЛА.

Наблюдение подтверждает, что при наличии инфильтрата в легких лечение АБЛА должно начинаться, прежде всего, с противовоспалительной терапии системными кортикостероидами. Лечение ингаляционными кортикостероидами не оказало никакого действия на инфильтраты. Антифунгальная терапия итраконазолом была направлена на удаление инфекционного агента, находящегося в дыхательных путях, после чего образование в легком разрешилось, а далее происходила длительная ремиссия заболевания.

Литература

1. *Saxena S., Madan T., Shah A. et al.* Association of polymorphism in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (5): 1001–1007.
2. *Shah A., Panjabi C.* Contemporaneous occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic Aspergillus sinusitis, and aspergilloma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (6): 874–878.

Информация об авторах

Митрофанов Владимир Сергеевич – к. м. н., врач клиники НИИ микологической микологии им. П.Н.Кашкина; тел.: (812) 510-36-12; e-mail: mycobiota@peterlink.ru

Кулешов Андрей Владимирович – научный сотрудник ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: clinic@integratedmed.ru

Поступила 28.08.09
© Кулешов А.В., Митрофанов В.С., 2010
УДК 616.233/24-002.828-056.3