

Н.Ю. Каширская¹, С.Ю. Семькин², С.В. Поликарпова³, А.В. Горяинова⁴

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У РЕБЕНКА С МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ФГБНУ Медико-генетический научный центр, ²Российская детская клиническая больница, ³Городская клиническая больница им. О.М. Филатова, ⁴Российская детская клиническая больница, Москва, РФ



Хронический легочный аспергиллез и аллергический бронхолегочный аспергиллез – хронические инфекционно-аллергические заболевания органов дыхания, вызываемые грибами рода *Aspergillus*, которые нередко отягощают течение муковисцидоза (МВ), способствуют прогрессированию легочного фиброза, развитию бронхоэктазов, ухудшают прогноз пациентов с МВ. Авторами представлены краткие эпидемиологические данные и описаны клинические проявления аспергиллезной инфекции; в качестве демонстрации представлен клинический случай диагностики и ведения ребенка с течением перекрестной формы (overlap) хронического легочного аспергиллеза с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом на фоне основного заболевания – МВ смешанной формы.

Ключевые слова: хронический легочный аспергиллез, аллергический бронхолегочный аспергиллез, муковисцидоз, перекрестный синдром, лечение, дети.

Цит.: Н.Ю. Каширская, С.Ю. Семькин, С.В. Поликарпова, А.В. Горяинова. Клинический случай хронического легочного аспергиллеза, протекающего на фоне аллергического бронхолегочного аспергиллеза у ребенка с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2018; 97 (2): 207–212.

N.Y. Kashirskaya¹, S.Y. Semykin², S.V. Polikarpova³, A.V. Goryainova⁴

CLINICAL CASE OF CHRONIC PULMONARY ASPERGILLOSIS COMBINED WITH ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS IN A CHILD WITH CYSTIC FIBROSIS

¹Research Centre of Medical Genetics; ²Russian Children's Clinical Hospital; ³N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 13; ⁴Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Chronic pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis are chronic infectious-allergic respiratory diseases caused by fungi of the genus *Aspergillus*, which often aggravate cystic fibrosis (CF), cause pulmonary fibrosis progression, bronchiectasis development and worsen the prognosis of patients with CF. Authors present brief epidemiological data and describe the clinical manifestations of aspergillus infection; present a clinical case of diagnostics and management of the child with an overlap form of chronic pulmonary aspergillosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis combined with a main disease – CF of mixed form.

Keywords: chronic pulmonary aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, cystic fibrosis, overlap syndrome, treatment, children.

Контактная информация:

Горяинова Анастасия Васильевна – врач педиатр, гастроэнтеролог отделения педиатрии Российской детской клинической больницы ФГБУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 119571, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117
Тел.: (495) 936-93-33,
E-mail: dr.goryainova@gmail.com
Статья поступила 17.11.17, принята к печати 30.01.18.

Contact Information:

Goryainova Anastasia Vasilievna – pediatrician, gastroenterologist, Pediatric Department, Russian Children's Clinical Hospital
Address: Russia, 119571, Moscow, Leninsky Prospect, 117
Tel.: (495) 936-93-33,
E-mail: dr.goryainova@gmail.com
Received on Nov. 17, 2017, submitted for publication on Jan. 30, 2018.

Quote: N.Y. Kashirskaya, S.Y. Semykin, S.V. Polikarpova, A.V. Goryainova. Clinical case of chronic pulmonary aspergillosis combined with allergic bronchopulmonary aspergillosis in a child with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 207–212.

По современным представлениям хронический легочный аспергиллез (ХЛА) и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) являются серьезными осложнениями муковисцидоза (МВ) у педиатрических пациентов и взрослой категории больных. Распространенность АБЛА у пациентов с МВ в Великобритании составляет от 2 до 8% [1, 2]. Встречаемость в Российской Федерации, по данным Регистра больных муковисцидозом за 2015 г., составляет 1,5% [3], по данным Европейского регистра больных МВ 2008–2010 гг. – 11; 13,2 и 13,6% соответственно [4].

Доказано, что присоединение грибковой инфекции, вызванной *Aspergillus spp.*, ухудшает прогноз основного заболевания – провоцирует прогрессирование фиброза легких, появление бронхоэктазов, развитие кровохарканья [5, 6]. В настоящее время из многочисленных классификаций выделено 4 клинические формы, облегчающие постановку диагноза: колонизация грибами рода *Aspergillus*, инфекция *Aspergillus* – в виде ХЛА, инвазивного легочного аспергиллеза (ИЛА) и АБЛА [6]. Течение клинически манифестной инфекции, вызванной грибами рода *Aspergillus*, диагностируется у пациентов с колонизацией аспергиллами и снижением функции легких, обострением бронхолегочного процесса с кашлем и без него и/или с неполным ответом на 2–4-недельный курс соответствующих антибиотиков широкого спектра действия.

Классические диагностические критерии АБЛА при МВ были сформулированы во время ежегодной Североамериканской конференции по МВ в 2003 г. [5] (Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference, 2003).

Зачастую постановка диагноза АБЛА при МВ крайне затруднительна, так как множество диагностических критериев АБЛА перекликаются с клиническими признаками течения самого МВ [7, 8]. В отличие от бронхиальной астмы, легочные инфильтраты, бронхоэктазы, нарушения вентиляционной функции по обструктивному типу являются проявлениями и вторичными изменениями при течении МВ без АБЛА. Также наличие у ребенка с МВ атопии, атопических IgE-опосредованных заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма) вне ремиссии затрудняет проведение и интерпретацию серологической диагностики, кожных тестов и соответственно создает сложность в постановке диагноза АБЛА.

Клиническими признаками ХЛА без проявлений МВ чаще всего являются неспецифические симптомы, не позволяющие сразу заподозрить течение грибковой инфекции и зачастуюстораживающие в плане течения различных форм туберкулеза легких: прогрессирующее снижение легочной функции, снижение сатурации кислорода, потеря в весе, астенизация больного, прогрессирующее снижение толерантности к физическим нагрузкам, хронический мало- и непродуктивный кашель, нарастание призна-

ков дыхательной недостаточности (одышки), повышение температуры тела до фебрильных цифр (лихорадка неправильного типа, интерметтирующая), появление эпизодов кровохарканья. Также стоит обратить внимание на типичное отсутствие или неполный ответ на 2–4-недельный курс стандартной антибактериальной терапии.

В клинической практике, несмотря на достаточно четко очерченные критерии диагностики каждой из форм аспергиллезной инфекции легких, нередко встречается сочетание нескольких нозологических форм аспергиллеза [9, 10]. Особую сложность представляет диагностика перекрестных форм (overlap) у категории пациентов с МВ.

Представляется разумным включать в скрининговое обследование серологическую диагностику аспергиллеза для раннего выявления колонизации *Aspergillus* и исключения манифестной грибковой инфекции в ежегодной оценке пациентов с МВ старше 6 лет [11, 12].

Клиническое наблюдение

Мальчик Е. 12 лет со смешанной формой МВ, хроническим высевом *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и однократным высевом *Achromobacter spp.* в анамнезе поступил повторно в отделение педиатрии Российской детской клинической больницы (Москва) на плановое обследование с клинической картиной обострения по бронхитическому типу, дыхательной недостаточностью 0–1 степени в феврале 2017 г. с жалобами на нарастание одышки при среднеинтенсивной физической нагрузке, усиление малопродуктивного кашля.

Из анамнеза известно, что с рождения у ребенка отмечалась плохая прибавка в массе тела, синдром мальабсорбции (стеаторея и полифекалия); на фоне назначения заместительной энзимотерапии стеаторея была купирована. Также беспокоили частые респираторные инфекции, постоянный малопродуктивный кашель. В возрасте 7 лет в связи с тяжелым бронхитом был госпитализирован в стационар, где проведена спиральная компьютерная томография (КТ), выявлены пневмофиброз, бронхоэктазы. Проводился дифференциальный диагноз с бронхоэктатической болезнью, саркоидозом, туберкулезом. На основании положительных потовых проб в НИИ педиатрии и детской хирургии (Москва) диагностирован МВ (двукратные потовые пробы по классической методике Гибсона–Кука – 65 и 70 ммоль/л соответственно). Наблюдается в РДКБ с августа 2011г. (с возраста 6 лет), где данный диагноз был подтвержден (получен результат генетического анализа на поиск мутаций в гене *CFTR-F508del* в гомозиготном положении, проведены повторные потовые пробы с результатами 85 и 100 ммоль/л по методике Гибсона–Кука), скорректирована базисная терапия. В дальнейшем отмечалась стабилизация состояния пациента с редкими обострениями бронхолегочного процесса и компенсацией

панкреатической недостаточности на фоне заместительной терапии ферментами. Дата последней госпитализации в отделение педиатрии – сентябрь 2016 г. (рис. 1). В межгоспитальный период состояние мальчика сохранялось условно стабильным (в декабре 2016 г. обострение бронхита на фоне ОРВИ, получал антибактериальную терапию (ципрофлоксацин) в течение 10 дней с положительным клиническим эффектом. За последние 3 месяца беспокоит усиление малопродуктивного кашля, преимущественно в дневное и ночное время.

При поступлении в феврале 2017 г.: рост 154 см, вес 40 кг. Температура тела 36,5 °С. Сатураированный кислород 98%. Состояние средней тяжести. Самочувствие удовлетворительное. Положение активное. Телосложение астеническое. Состояние питания пониженное. Индекс массы тела 17 кг/м². Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности, чистые от инфекционной и аллергической сыпи. Видимые слизистые оболочки розовые, влажные, блестящие, чистые от патологических высыпаний и наложений. Отеков, пастозности нет. Периферические лимфоузлы без особенностей. ЧД 19 в мин, ритм нормальный. Грудная клетка цилиндрическая, симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол» отсутствует. Одышки в покое нет, возникает при средне-интенсивной физической нагрузке – длительная прогулка пешком, подъем по лестнице 4–5 пролетов. Кашель редкий, малопродуктивный, преимущественно по утрам и вечерам, мокроту глотает. Перкуторно над легкими звук с коробочным оттенком. Аускультативно в легких дыхание равномерно проводится во все отделы, жесткое. Хрипы единичные влажные, непостоянные до дренажа в средненижних отделах по передней поверхности слева. Органы кровообращения: ЧСС 92 уд. в мин. Сердечная деятельность удовлетворительная. Со стороны органов пищеварения – без видимой патологии – живот плоский, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Стул оформленный, самостоятельный, кратностью 2 раза в день, без видимой стеатореи, на фоне суточной дозировки панкреатических ферментов (Креон 10 000) – 120 000 ЕД липазы/сут (12 капсул в сутки) (из расчета 1000 ЕД липазы/кг/прием пищи). Диурез не нарушен. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики и менингеальных симптомов нет.

При обследовании: в клиническом анализе крови отмечались умеренные реактивные изменения в виде лейкоцитоза при поступлении – 13,2 · 10⁹/л (без сдвига формулы влево: п/я 2%, с/я 55%, лимф. 22%, мон. 11%, эоз. 18%), увеличение СОЭ до 45 мм/ч, в динамике значения числа лейкоцитов варьировали до 22,66 · 10⁹/л с увеличением СОЭ до 65 мм/ч, эозинофилы сохранялись в пределах 18%, при выписке – общее число лейкоцитов 12,32 · 10⁹/л с нормализацией лейкоцитарной формулы, числа моноцитов – 8%, эозинофилы 10%, СОЭ 35 мм/ч. Остальные лабораторные показатели (биохимические показатели, параметры общего анализа мочи) в пределах нормы. В посевах мокроты – высеив метициллинчувствительного *S. aureus* 10⁴ КОЕ, продуцирующего β-лактамазы, *P. aeruginosa* 10⁵ КОЕ с чувствительностью к тобрами-

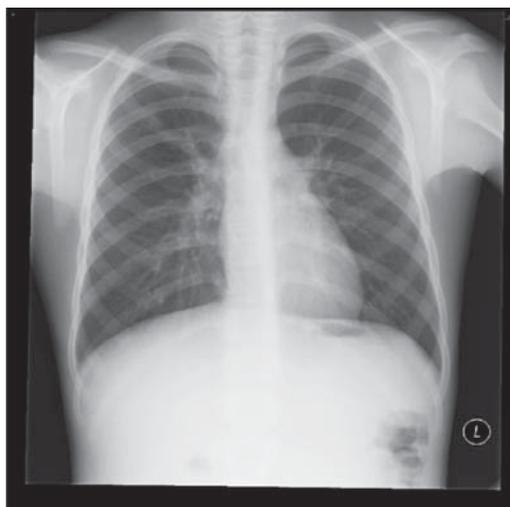


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки пациента за полгода до развития клиники ХЛА (август 2016 г.).

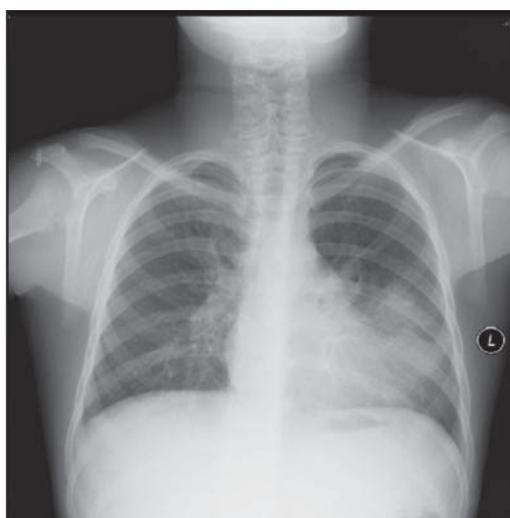


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки (прямая проекция): выраженные инфильтративные изменения в левом легком (февраль 2017 г.).

цину, меропенему, имипенему, цефтазидиму, колистину, ципрофлоксацину, а также впервые выявлен умеренный рост *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) 10⁴ КОЕ. Чувствительность к антимикотическим препаратам не определялась.

По данным инструментальных методов обследования: на рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении картина, характерная для тяжелого обострения МВ по пневмоническому типу – левосторонняя плевропневмония верхней доли левого легкого с ателектатическим компонентом язычковых сегментов, обструктивный синдром: язычковые сегменты верхней доли левого легкого уменьшены в размере интенсивно, гомогенно, инфильтративно затемнены, утолщены междолевые плевры, левый контур сердца не дифференцируется, органы средостения смещены влево. Остальные сегменты левого легкого компенсаторно вздуты. Легочный рисунок в правом легком обогащен в верхней доле и базальномедиальных сегментах за счет бронхиального компонента, дольковых вздутий, обеднен на периферии. Корни малоструктурны, расширены, уплотнены, сосудистобронхиальный рисунок их обогащен, деформирован. Тень средостения не расширена, смещена влево. Тень сердца не

изменена, не расширена, выбухает дуга легочного ствола. Костальная плевра не изменена. Плевральные синусы свободны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, куполы уплощены (рис. 2).

По результатам спирометрии показатели в границах нормы: ФЖЕЛ 95%, ОФВ₁ 96%, ПСВ 86%, МОС 25–75%: 85–105–78%.

Был проведен стандартный курс комбинированной внутривенной и пероральной антибактериальной терапии длительностью 14 дней, совместно с базисной, ингаляционной и кинезиотерапией: (Ципрофлоксацин 750 мг x 2 р/сут per os (30 мг/кг/сут; внутривенно капельно: Цефтазидим 8 г/сут (200 мг/кг/сут) + Тобрамицин 360 мг/сут (10 мг/кг/сут) № 14; ингаляционно: Пульмозим 2,5 мг x 1 р/д, раствор NaCl 3% 4 мл x 2 р/д). На фоне проводимой терапии состояние ребенка ухудшилось (на 9–10-е сутки проводимого лечения): появилась лихорадка неправильного типа с максимальным подъемом температуры тела до 38,5–39 °С, усилился кашель, увеличилось количество мокроты, аускультативно – сохранение непостоянных влажных хрипов в средненижних отделах слева, SatO₂ в пределах 98–97%.

На контрольной рентгенограмме через 14 дней терапии в прямой и левой боковой проекции по сравнению с поступлением отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика: снизилась пневматизация в периферических отделах S₃ верхней доли слева и в заднебазальных сегментах нижней доли. Пневматизация язычковых сегментов по-прежнему снижена за счет воспалительной инфильтрации, утолщены междолевые плевры. Левый контур средостения и сердца не дифференцируется, органы средостения смещены влево. Остальные сегменты верхней доли левого легкого компенсаторно вздуты.

Для уточнения рентгенологической картины была проведена КТ органов грудной клетки, где отмечались следующие изменения: локально в S₂ верхней доли правого легкого картина бронхоэктазов, мукостаза и фиброза, ассоциированного, создается впечатление, с расширенными сегментарными легочными сосудами, в верхней доле слева в S₃₋₄₋₅ крупная зона инфильтрации с отдельными просветами нерасширенных бронхов, сливающаяся с корнем левого легкого и распространяющаяся в периферические отделы сегментов (в язычковых сегментах до костальной плевры). Субплеврально в S₃ множественные мелкие сателлитные уплотнения. Дифференциальный диагноз проводился между микозом, МАЛТ, туберкулезом и микобактериозом, вызванным нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), ателектазом, вызванным центральной неоплазмой; также с сосудистыми мальформациями. При внутривенном введении контрастного вещества признаков накопления не выявлено, исключены центральный неопластический процесс и сосудистые мальформации (АВМ) (рис. 3 и 4).

Была проведена диагностика туберкулезной инфекции – диаскин-тест отрицательный, ПЦР-диагностика наличия ДНК туберкулезных микобактерий – отрицательная, люминесценция – КУМ не обнаружены. ПЦР-диагностика ДНК *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis complex*, *M. bovis*, *Toxoplasma gondii*,

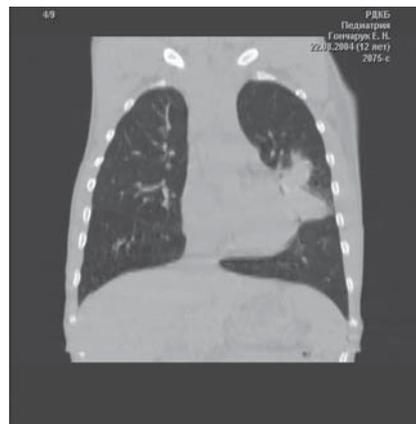


Рис. 3. КТ органов грудной клетки, фронтальный срез (февраль 2017 г.).

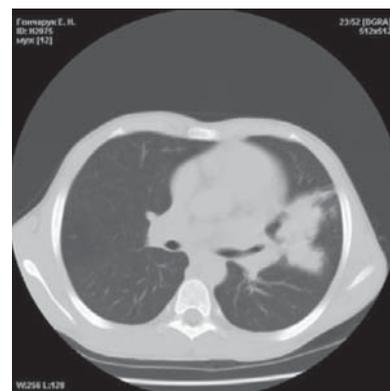


Рис. 4. КТ органов грудной клетки, аксиальный срез (февраль 2017 г.).

КТ-снимки, демонстрирующие изменения в левом легком (S₃₋₄₋₅) крупная зона инфильтрации с отдельными просветами нерасширенных бронхов, сливающаяся с корнем левого легкого и распространяющаяся в периферические отделы сегментов (в язычковых сегментах до костальной плевры).

Candida albicans, krusei, tropicalis, glabrata, ДНК EBV, CMV – отрицательные. Серологическое исследование на наличие антител к атипичным возбудителям пневмонии – *Chlamydomyces pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* – отрицательное. В повторном посеве мокроты выделен умеренный рост мицелиальных грибов *A. fumigatus* 10⁴ КОЕ. Галактоманан сыворотки крови – отрицательный.

Серологическая диагностика аспергиллеза: IgE к *A. fumigatus* 20,9 Ку/Л (норма <0,35) – 4-й класс сенсibilизации – позитивный, IgG >200 мг/л (норма <50). IgE общий 456 МЕ/мл (норма <200).

Проведена диагностическая бронхоскопия – эндоскопическая картина гнойного диффузного бронхита: слизистая оболочка трахеи, главных, сегментарных бронхов умеренно гиперемирована, отечная. Определяется значительное густое гнойное отделяемое из сегментарных и долевых бронхов обоих легких. Просвет трахеобронхиального дерева не деформирован. Выполнена частичная санация из-за выраженного сгущения мокроты. Взята жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) на микробиологическое и цитологическое исследования. Результат цитологического исследования ЖБАЛ: жидкость очень вязкая. Определить цитоз и количество эритроцитов невозможно. Клеточность препарата чрезвычайно высокая. Большая часть клеток дегенеративно изменена. На

фоне слизи и детрита в большом количестве встречаются эозинофилы (82%), единичные сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты. Регулярно встречаются альвеолярные макрофаги, а также небольшие скопления цилиндрического эпителия. Найдены многочисленные разветвленные нити мицелия гриба.

Учитывая выраженную эозинофилию периферической крови, рост грибов *A. fumigatus* в мокроте; большое количество эозинофилов и наличие нитей мицелия грибов в ЖБАЛ при цитологическом исследовании, положительные результаты серологической диагностики (высокие титры IgE, IgG к *Aspergillus*, высокий уровень общего IgE), совокупно с рентгенологической и КТ-картиной (крупные инфильтративные тени в S_{3,4,5} левого легкого), ребенку был выставлен диагноз – ХЛА (узловая форма) с overlap-синдромом – АБЛА.

Клинический диагноз был сформулирован именно таким образом, так как по результатам КТ легких была выявлена узловая форма аспергиллеза, характерная для ХЛА, и также высокий титр IgG-антител к *Aspergillus fumigatus*, что подтверждает диагноз ХЛА; но, беря во внимание наличие также течения АБЛА, диагностированного на основании вышеперечисленных лабораторно-инструментальных данных без характерной клиники АБЛА (отсутствие бронхообструктивного синдрома клинически и по результатам спирометрии), было решено назначить схему комбинированной пероральной глюкокортикостероидной терапии (ГКС) совместно с противогрибковой терапией триазолами: 1) Преднизолон per os из расчета 2 мг/кг/сут (80 мг/сут) длительностью 7 дней с последующим уменьшением дозировки до 1 мг/кг/сут еще 7 дней и затем снижения суточной дозы до 0,5 мг/кг/сут и переходом на альтернирующий курс до следующей госпитализации через 1 месяц; 2) Вориконазол per os 400 мг/сут курсом 6 недель.

На фоне терапии пероральными ГКС и Вориконазолом отмечалась четкая положительная динамика в состоянии пациента: купирован синдром эндотоксемии (исчезновение лихорадки, улучшение аппетита и общего самочувствия ребенка, уменьшение кашля, количества дренируемой мокроты и аускультативно исчезновение хрипов).

Ребенок выписан в стабильном состоянии на вышеприведенной схеме лечения, с хорошей переносимостью гормональной и антимикотической терапии.

При повторном контрольном обследовании через 2 месяца (апрель 2017 г.) состояние пациента было расценено как стабильное, с выраженной положительной клинико-рентгенологической динамикой (в межгоспитальный период находился на рекомендованном лечении, состояние сохранялось стабильным, без ухудшений (не наблюдалось обострения бронхолегочного процесса, не нарастали признаки ДН, ребенок не лихорадил, самочувствие сохранялось удовлетворительным). При поступлении ребенок находился на следующей схеме лечения: Преднизолон 20 мг/сут/через день + Вориконазол 400 мг/сут с хорошей переносимостью принимаемых лекарственных средств, но с развитием признаков экзогенного гиперкортицизма.

Объективно при поступлении: Sat 98%, на момент осмотра жалоб нет. Состояние средней тяжести.

Самочувствие удовлетворительное. Положение активное. Вес 44,5 кг (+4,5 кг от предыдущей госпитализации), рост 154 см. Состояние питания удовлетворительное (масса тела соответствует 50-му – 75-му перцентилем), ИМТ 19,3 кг/м², отмечаются признаки медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга – распределение подкожно-жировой клетчатки преимущественно в области лица, шеи, живота, стрии на животе, гирсутизм, единичные acne vulgaris на лице. Одышки нет. Кашель не беспокоит. Мокроты нет. Перкуторно над легкими коробочный оттенок звука. Аускультативно в легких дыхание равномерно проводится во все отделы, жесткое. Хрипы отсутствуют. Со стороны других органов и систем без отрицательной динамики.

При контрольном лабораторном обследовании биохимические показатели в пределах нормы, в клиническом анализе крови – относительный лейкоцитоз – $11,9 \cdot 10^9$ /л, без сдвига формулы, объясняемый приемом глюкокортикостероидов, эозинофилы 2%, СОЭ 2 мм/ч. При инструментальном обследовании: рентгенография органов грудной полости в прямой проекции – по сравнению со снимками от февраля, марта 2017 г. значительная положительная динамика: улучшилась пневматизация в язычковых сегментах левого легкого, сохраняются деформация и обогащение легочного рисунка, за счет перибронхиального компонента. Менее выраженные изменения легочного рисунка определяются в проекции S₁/S₂ верхней доли справа. Междолевая плевра справа подчеркнута. Пневматизация легких неравномерная: периферические отделы легких гиперпневматизированы. Легочный рисунок на периферии обеднен. Корни малоструктурны, не расширены, не уплотнены, слева рисунок его деформирован и обогащен, справа обогащен. Тень средостения не расширена, расположена срединно. Тень сердца не изменена, не расширена. Костальная плевра не изменена. Плевральные синусы свободны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, уплощены (рис. 5).

Контрольная КТ органов грудной клетки (апрель 2017 г.): относительно предыдущей КТ положительная динамика в виде существенного сокращения размеров, выраженности инфильтративных зон в обоих легких и их фиброзной трансформации. Сохраняются остаточные зоны фиброзного уплотнения интерстиция с бронхоэктазами в S₂ справа и в S₃ и язычковых сегментах слева. На этом фоне в S₃ справа периваскулярно и в S₃ слева в зоне, прилежащей к фиброзу, определяются единичные нечеткие очаговые уплотнения (рис. 6).

При проведении спирометрии в динамике – увеличение показателей вентиляционной функции легких: ФЖЕЛ 107%, ОФВ₁ 112%, ПСВ 93%, МОС 25–75% – 90–128–112%.

При микробиологическом исследовании мокроты роста мицелиальных грибов не выявлено. Сохраняется хронический высев *P. aeruginosa* 10⁴ КОЕ и *S. aureus* 10⁵ КОЕ.

ПЦР-диагностика ДНК *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* в мокроте – отрицательная.

Серологическая диагностика аспергиллеза: IgE к *A. fumigatus* 5,36 Ku/L (норма <0,35) – 1-й класс сенсибилизации, слабоположительный, IgG 100 мг/л (норма <50). IgE общий 75 МЕ/мл (норма <200).

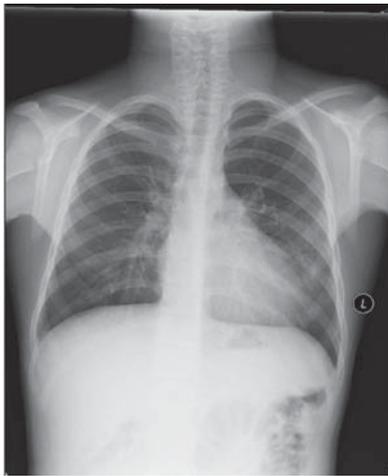


Рис. 5. Рентгенография органов грудной клетки (апрель 2017 г.): четкая положительная динамика в виде разрешения инфильтративных теней.

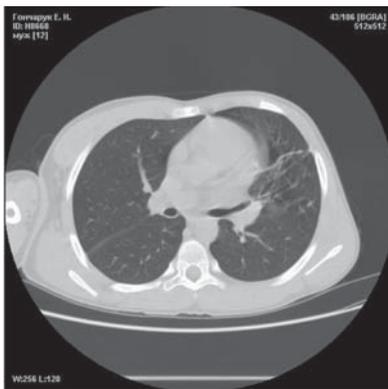


Рис. 6. КТ органов грудной клетки, аксиальный срез (апрель 2017 г.): уменьшение инфильтративных изменений в легких и их фиброзной трансформации.

Таким образом, обобщая выраженную положительную лабораторно-рентгенологическую и клиническую динамику (на контрольной рентгенограмме и КТ – инволюция инфильтративной тени в верхней доле левого легкого, серологические тесты – с тенденцией к нормализации) на фоне рекомендованной схемы

терапии, очевидна грибковая этиология хронического легочного процесса на фоне течения МВ, интересен случай сочетания АБЛА с ХЛА в виде формирования узловой формы и фиброза легочной ткани.

Необходимо понимание правильного формулирования клинического диагноза, так как наличие высокого титра IgG-антител к *Aspergillus fumigatus*, КТ- и рентгенологических признаков узловой (нодулярной) формы (достоверных ХЛА) не позволяет в данном конкретном случае поставить диагноз изолированного АБЛА, нивелируя полученные серологические и инструментальные данные, соответствующие критериям Denning по диагностике ХЛА [15]. Соответственно, именно наличие диагностических критериев ХЛА и АБЛА (как наглядного примера overlap синдрома) продиктовало необходимость назначения комбинированной схемы лечения – глюкокортикостероидной терапии Преднизолоном, совместно с пероральными азолами (Вориконазол).

Дискутабелен вопрос о правомочности назначения изолированной системной стероидной терапии как варианта лечения АБЛА данному пациенту, учитывая наличие overlap синдрома. Можно сделать вывод о необходимости индивидуального подхода к каждому конкретному клиническому случаю, учитывая рекомендации и данные консенсуса [5], но и основываясь на выборе терапии, исходя из клинического статуса и картины заболевания каждого пациента в отдельности.

Выводами описанного клинического случая являются: несомненная актуальность проблемы; трудность в постановке клинического диагноза, наглядно проиллюстрированная в данной статье, особенно у категории пациентов с МВ, учитывая развитие фиброза легочной ткани и формирование бронхоэктазов как проявления основного заболевания; сложность выбора линии и длительности терапии, несмотря на сформулированные и разработанные критерии диагностики и лечения различных форм аспергиллеза [5, 10].

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur. Respir. J. 2000; 16: 464–471.
2. Skov M, McKay K, Koch C, Cooper PJ. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis in an area with a high frequency of atopy. Respir. Med. 2005; 99: 887–893.
3. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2016: 72.
4. Kaditis AG, Milighos M, Bossi A, Colombo C, Hatziaorou E, Kashirskaya N, de Monestrol I, Thomas M, Mei-Zahav M, Chrousos G, Zolin A. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on FEV1 in children and adolescents with cystic fibrosis. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry analysis. Arch. Dis. Child. 2017; 102 (8): 742–747.
5. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin. Infect. Dis. 2003; 37 (Suppl. 3): S225–S264.
6. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavity and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin. Infect. Dis. 2003; 37 (Suppl. 3): S265–S280.
7. Kraemer R, Delosea N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 1211–1220.
8. Fillaux J, Brémont F, Murriss M, Cassaing S, Rittié JL, Tétu L, Segonds C, Abbal M, Bieth E, Berry A, Pipy B, Magnaval JF. Assessment of *Aspergillus* sensitization or persistent carriage as a factor in lung function impairment in cystic fibrosis patients. Scand. J. Infect. Dis. 2012; 44 (11): 842–847.
9. Walicka-Serzysko K, Sands D. The clinical presentations of pulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis – preliminary report. Dev. Period. Med. 2015; 19 (1): 66–79.
10. ERS and ESCMID guideline for the management of chronic pulmonary aspergillosis released. Eur. Respir. J. 2015.
11. Agarwal R, Garg M, Aggarwal AN. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): long-term outcomes. Respir. Med. 2012; 106: 942–947.
12. Brouwer J. Detection of antibodies against *Aspergillus fumigatus*: comparison between double immunodiffusion, ELISA and immunoblot analysis. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1988; 85: 244–249.