

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

CLINICAL PRACTICE

УДК 616.24:616.992.28:616-092:053.2

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-96-100>

ИНВАЗИВНЫЙ ЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЕЗ У РЕБЕНКА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© ¹Е. И. Краснова, ^{1,2}Г. С. Карпович*, ¹Д. В. Капустин, ¹И. В. Куимова, ¹И. Я. Извекова, ²Е. Н. Кибирева,
¹А. Е. Шестаков, ¹С. Г. Бычков, ¹Е. П. Шилова, ¹Л. В. Поддубная

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

²Детская городская клиническая больница № 3, Новосибирск, Россия

Инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА) является редким заболеванием, регистрирующимся в основном у иммунокомпроментированных пациентов. В настоящее время наблюдается устойчивый рост количества больных с онкогематологическими заболеваниями, аутоиммунной патологией, требующих проведения новой высокоэффективной иммуносупрессивной терапии, однако одной из главных причин развития иммуносупрессии по-прежнему остается ВИЧ-инфекция. Несмотря на достигнутые успехи в изучении вопросов, касающихся ВИЧ-инфекции, многие проблемы, особенно в отношении течения данного заболевания и вторичных инфекций у детей, остаются нерешенными. Одной из них является и инвазивный микоз, в том числе ИЛА. В статье представлено клиническое наблюдение ИЛА у пациента 7 лет с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, продемонстрированы сложности диагностики и терапии подобных состояний.

Ключевые слова: инвазивный легочный аспергиллез, ВИЧ-инфекция, СПИД, микозы, инфекционные болезни, педиатрия

*Контакт: Карпович Глеб Сергеевич, karpovich.gleb@yandex.ru

INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS IN A CHILD WITH HIV INFECTION

© ¹E. I. Krasnova, ^{1,2}G. S. Karpovich*, ¹D. V. Kapustin, ¹I. Ya. Izvekova, ¹I. V. Kuimova, ²E. N. Kibireva, ¹A. E. Shestakov,
¹S. G. Bychkov, ¹E. P. Shilova, ¹Ly. V. Poddubnaya

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Children's city Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a rare disease occurring mainly in immunocompromised patients. Currently, there is a steady increase in the number of patients with oncohematological diseases, autoimmune pathology, requiring new highly effective immunosuppressive therapy, however, HIV infection remains one of the main reasons for the development of immunosuppression. Despite the progress made in studying issues related to HIV infection, many problems, especially in relation to the course of this disease and secondary infections in children, remain unresolved. One of them is invasive mycosis, including PLA. The article presents a clinical observation of IPA in a 7-year-old patient with newly diagnosed HIV infection, demonstrates the difficulties of diagnosing and treating such conditions.

Key words: invasive pulmonary aspergillosis, HIV infection, AIDS, mycoses, infectious diseases, pediatrics

*Contact: Karpovich Gleb Sergeyevich, karpovich.gleb@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Краснова Е.И., Карпович Г.С., Капустин Д.В., Куимова И.В., Извекова И.Я., Кибирева Е.Н., Шестаков А.Е., Бычков С.Г., Шилова Е.П., Поддубная Л.В. Инвазивный легочный аспергиллез у ребенка с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 4. С. 96–100, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-96-100>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Krasnova E.I., Karpovich G.S., Kapustin D.V., Izvekova I.Ya., Kuimova I.V., Kibireva E.N., Shestakov A.E., Bychkov S.G., Shilova E.P., Poddubnaya L.V. Invasive pulmonary aspergillosis in a child with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 4. P. 96–100, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-96-100>.

Введение. Аспергиллезы — группа заболеваний, вызываемых плесневыми грибами рода *Aspergillus*, с преимущественным поражением органов респираторной системы, в частности, легких и воздухоносных пазух, а также с вероятным поражением других органов [1–3]. Грибы рода *Aspergillus* впервые описаны Micheli в 1729 г., однако как возбудители микозов у человека данные организмы начали рассматриваться лишь после 1953 г., когда N. E. Rankin и соавт. описали случай инвазивного аспергиллеза у больного апластической анемией, возникшей в результате применения хлорамфеникола [4]. С того времени инвазивные микозы, в том числе и заболевания, вызываемые грибами рода *Aspergillus*, продолжают оставаться актуальными в клинической практике.

Под легочным аспергиллезом понимаются все формы заболевания, протекающие с пенетрацией грибов через эпителиальный барьер дыхательных путей. Первичный процесс с поражением легочной паренхимы и нередким развитием деструктивных процессов носит название инвазивного легочного аспергиллеза (ИЛА). Одной из главных причин развития иммуносупрессии, в том числе и развития крайней ее формы в виде синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), является ВИЧ-инфекция.

Небольшое количество наблюдений ИЛА у пациентов детского возраста с ВИЧ-инфекцией приводит к медленному накоплению знаний о данной патологии, что препятствует ранней ее диагностике и эффективному лечению. ИЛА требует проведения дифференциальной диагностики с широким кругом заболеваний, в том числе и с рядом оппортунистических инфекций, а селективность и низкая доступность методов этиологической верификации диагноза серьезно затрудняют этот процесс. Мы приводим клиническое наблюдение случая ИЛА у пациента 7-летнего возраста с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования: проведение анализа наблюдения ИЛА у ребенка с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. В статье приведено описание клинического случая развития ИЛА у пациента 7 лет с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

Пациент Т., 7 лет. Ребенок от 4-й беременности, 3-х родов. В периоде беременности и родов мать была обследована на ВИЧ-инфекцию методом ИФА и экспресс-тестом — результат отрицательный. После выявления ВИЧ-инфекции у матери ребенка 07.11.2016 г., он был обследован по кон-

такту (ИФА на ВИЧ от 28.11.2016 г. отрицательный). Мать умерла от туберкулезной инфекции МБТ(+) в 2017 г. Учитывая контакт с МБТ (+), очаг смерти от туберкулеза, ребенок с 08.12.2016 г. по 13.07.2017 г. находился в детском противотуберкулезном санатории, где получал химиопрофилактику туберкулеза двумя препаратами (Н — изониазид, Z — пиразинамид). Профилактика проведена эффективно, 13.07.2017 г. мальчик выписан под дальнейшее диспансерное наблюдение педиатра, фтизиатра. В июле 2018 г. у ребенка отмечалось появление субфебрилитета, редкого малопродуктивного кашля. 19.07.2018 г. при рентгенографии органов грудной клетки (Rg ОГК) выявлены очаговые тени S₆ левого легкого в сочетании с лимфаденопатией лимфоузлов средостения. Врачебной комиссией по совокупности данных выставлен DS: «Первичный туберкулезный комплекс S₆ левого легкого в фазе инфильтрации». Для дальнейшего лечения ребенок 24.07.2018 г. направлен в детскую противотуберкулезную больницу.

Состояние при поступлении расценено как средней степени тяжести, мальчик пониженного питания, лимфатические узлы увеличены во всех группах, мелкие, в аускультативной картине — жесткое дыхание, хрипы не выслушивались, по остальным органам без особенностей. Начато лечение по IV режиму химиотерапии, в связи с эпидемиологическими данными (контакт с матерью с выделением МБТ с МЛУ): назначена схема с постепенным подбором препаратов: Z — пиразинамид, Pt — протинамид, Lev^l — левофлоксацин, Cs — циклосерин, PAS — парааминосалициловая кислота. Реакция Манту с 2ТЕ и Диаскин-тест от 04.08.2018 г. — отрицательные. Обследован на ВИЧ-инфекцию, 03.08.2018 г. получен положительный результат (ИФА крови на антитела к ВИЧ — антитела к ВИЧ-1 обнаружены, иммуноблот — положительный). Уровень CD4+ от 16.08.2018 г. — 92 кл/мкл, уровень вирусной нагрузки — 3 700 000 копий/мл. Учитывая вышеуказанные данные, сформулирован диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ. Первичный туберкулезный комплекс S₆ левого легкого в фазе инфильтрации». После двухнедельного курса противотуберкулезной терапии начата АРТ по схеме: Ф-АЗТ — фосфазид, ЗТС — ламивудин, RAL — ралтегравир. Учитывая показатели CD4+, начата терапия сульфаметоксазолом + триметопримом в поддерживающей дозе с целью профилактики пневмоцистоза. На фоне

проводимой АРТ признаков синдрома восстановления иммунитета не отмечалось. Несмотря на проводимое комплексное лечение, стабилизации состояния не отмечалось, сохранялся субфебрилитет с периодическими подъемами температуры тела до фебрильных цифр, кашель участился, стал более продуктивным. Усилились проявления астенизации, интоксикационного синдрома. Отмечалось развитие токсического гепатита, проявляющегося увеличением печени (+2 см из-под края реберной дуги), синдромом цитолиза по показаниям биохимического исследования крови, что потребовало назначения гепатопротективной терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты. Устойчиво сохранялось снижение гемоглобина в ОАК до анемии средней степени тяжести.

При проведении 28.08.2018 г. мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) (рис. 1) выявлена отрицательная динамика в виде признаков инфильтрации в S₆ левого легкого в стадии распада (формирование полости, каверны?), субплевральной эмфизематозной буллы в S₆ правого легкого, выраженной

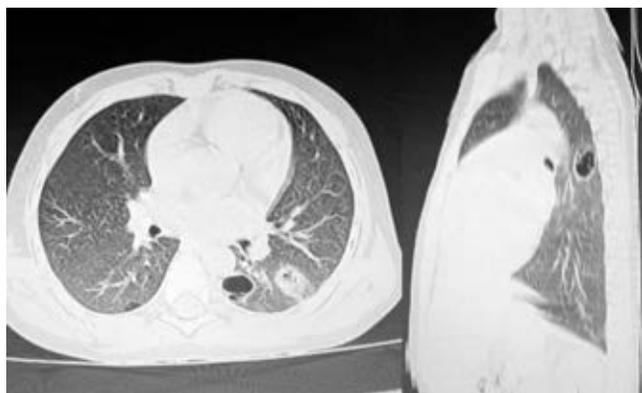


Рис. 1. МСКТ ОГК пациента Т., 7 лет, от 28.08.2018 г.
Fig. 1. Multi-helix Computed Tomography of thoracic organs patient T., 7 years old, 28.08.2018

лимфаденопатии лимфатических узлов средостения. Учитывая невозможность исключения прогрессирования туберкулезного процесса с развитием первичного туберкулезного комплекса в стадии распада и обсеменения, противотуберкулезная терапия продолжена с коррекцией. На последующей МСКТ ОГК от 20.09.2018 г. — без существенной положительной динамики, незначительное уменьшение полостных образований и перикавитальных изменений. Проводился дифференциальный диагноз между первичным туберкулезным комплексом в S₆ левого легкого в стадии распада и воспалительными изменениями, вызванными

оппортунистическими возбудителями, неспецифической микрофлорой.

Диагноз туберкулеза вызывал сомнения, учитывая:

- отрицательную динамику по данным МСКТ ОГК;
- отсутствие изменений по данным клинического состояния, обычно наблюдающихся на фоне специфической противотуберкулезной терапии;
- отсутствие выделения МБТ различными методами диагностики при выявлении деструктивных явлений в легочной паренхиме;
- отрицательные результаты туберкулиновых проб.

В связи с этим выполнен посев мокроты на возбудители оппортунистических инфекций, в том числе и инвазивных микозов. 10.09.2018 г. из мокроты получен рост *Aspergillus niger*. Согласно актуальной классификации критериям EORTC/MSG 2008 г. [10], случай был расценен как «вероятный» случай ИЛА, 18.09.2018 г. проведен расширенный консилиум с участием специалистов в области фтизиатрии, инфекционных болезней и пульмонологии, по результатам консилиума диагноз туберкулеза снят, решение консилиума подтверждено ЦВКК от 26.09.2018 г. Отменена полихимиотерапия туберкулеза, учитывая низкий уровень CD4+, назначен профилактический прием противотуберкулезных препаратов. Ребенок для дальнейшего лечения переведен в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3».

Состояние при поступлении 28.09.2018 г. средней степени тяжести, самочувствие страдало умеренно. Сохранялась субфебрильная температура тела, периодическое повышение до фебрильных цифр, малопродуктивный редкий кашель. Аускультативная картина — дыхание жесткое, необильные мелкопузырчатые хрипы слева, в проекции S₆, гепатомегалия +2 см из-под края реберной дуги, полилимфаденопатия. Учитывая «вероятное» течение ИЛА, принято решение об индукции терапии амфотерицином В в начальной дозировке 100 ЕД/кг ежедневно, продолжена базовая АРТ, профилактический прием противотуберкулезных препаратов, сульфаметоксазола + триметоприма. На фоне проводимой терапии отмечалось развитие нежелательного явления в виде буллезной токсикодермии. Клинически 08.10.2018 г. — появление обильных буллезно-везикулярных элементов диффузно, сопровождающихся выраженным кожным зудом (рис. 2). С целью исключения герпетических поражений кожного покрова проведено ПЦР-



Рис. 2. Буллезная токсикодермия на фоне терапии амфотерицином В

Fig. 2. Bullous toxicoderma during therapy with amphotericin B

исследование отделяемого высыпных элементов на геномы герпесвирусов. Полученный отрицательный результат, а также выраженная эозинофилия в показателях ОАК свидетельствовали в пользу токсико-аллергической природы экзантемы.

Отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, купирования интоксикационного синдрома, улучшения общего самочувствия, а также лабораторных показателей. Количество CD4+ от 09.09.2018 г. составило — 458 кл/мкл, уровень вирусной нагрузки — 150 000 копий/мл, от 31.10.2018 г. — 1069 кл/мкл и 5180 копий/мл соответственно. Курс амфотерицина В продолжен вплоть до полной стабилизации

состояния (до 12.11.2018 г.). 13.11.2018 г. проведена контрольная МСКТ ОГК: в сравнении с МСКТ ОГК от 20.09.2018 г., выявлено «закрытие» полостей распада в S₆ левого легкого, формирование очагов с массивной кальцинацией поствоспалительного характера, сохранение умеренной внутригрудной, аксиллярной лимфаденопатии, не нарастающей в динамике. Посев мокроты на возбудители инвазивных легочных микозов от 09.11.2018 г. — без роста.

Учитывая удовлетворительное состояние, положительную динамику по результату контрольной МСКТ ОГК, пациент Т. 16.11.2018 г. выписан для дальнейшего лечения на амбулаторный этап, под диспансерное наблюдение педиатра и инфекциониста, с рекомендациями продолжить базовую АРТ, интраконазол в возрастной дозировке, курсом до 4 месяцев. Заключительный диагноз: «В20.8. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных заболеваний. ВИЧ-инфекция, 4В стадия, впервые выявленная, фаза ремиссии на фоне АРТ. Инвазивный легочный аспергиллез (посев мокроты от 10.09.2018 г. — рост *Aspergillus niger*). Анемия средней степени тяжести. Токсический гепатит. Буллезная токсикодермия».

Заключение. Таким образом, редкая встречаемость такой патологии, как ИЛА, низкая доступность эффективных методов обследования приводят к серьезным проблемам в диагностике подобных состояний. В условиях реальной клинической практики требуется высокий уровень «ВИЧ-настроенности», необходимой для более эффективного выявления и ранней диагностики ВИЧ-инфекции, в том числе и у детского населения. Требуется более широкое включение инвазивного легочного аспергиллеза в круг дифференциальной диагностики у иммуносупрессированных пациентов с патологическими изменениями в легочной паренхиме.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chacko A., Moss R.B. Manifestations of pulmonary aspergillosis in pediatrics // *u2020*. Vol. 32, No. 3. P. 389–394. doi: 10.1097/MOP.0000000000000898.
2. Li Y., Nong G., Jiang M., Liu J., Liang X. Clinical analysis of 16 cases of invasive pulmonary aspergillosis in children // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2016. Vol. 54, No. 3. P. 187–191. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.006.
3. Ramos J.T., Francisco L., Daoud Z. Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homología con el adulto Invasive fungal infections in children: similarities and differences with adults // *Rev. Esp. Quimioter*. 2016. Vol. 29, Suppl. 1. P. 59–65.
4. Rankin N.E. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy // *Br. Med. J.* 1953. Vol. 1. P. 918–919.
5. Ledoux M.P., Guffroy B., Nivoix Y., Simand C., Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis // *Semin. Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 41, No. 1. P. 80–98. doi: 10.1055/s-0039-3401990. Epub 2020 Jan 30.

6. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis // *Thorax*. 2015. Vol. 70, No. 3. P. 270–277. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206291. Epub 2014 Oct 29.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 01.06.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования, вклад в сбор данных, вклад в анализ данных и выводы, вклад в подготовку рукописи — *Е.И.Краснова, Г.С.Карпович, Д.В.Капустин, И.Я.Извекова, И.В.Куимова, А.Е.Шестаков*.

Сведения об авторах:

Краснова Елена Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; e-mail: krasnova-inf@rambler.ru; ORCID 0000–0003–3168–9309;

Карпович Глеб Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; врач-инфекционист, ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 3», г. Новосибирск; e-mail: karpovich.gleb@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0982–6952;

Капустин Дмитрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; e-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru;

Извекова Ирина Яковлевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; e-mail: izvekova@inbox.ru;

Куимова Ирина Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; e-mail: kuimova_ira@mail.ru;

Кибирева Евгения Николаевна — врач-инфекционист, ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 3»; 630040, Новосибирская область, г. Новосибирск, Охотская ул., д. 81; e-mail: dgkb3@nso.ru;

Шестаков Александр Евгеньевич — ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; e-mail: aleksandr.shestakov1998@mail.ru; ORCID 0000–0001–6402–6611;

Бычков Станислав Германович — ординатор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; e-mail: stasbychkov9409@mail.ru;

Шилова Елена Петровна — ассистент кафедры фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; e-mail: korilka6@ngs.ru;

Поддубная Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52; e-mail: podd@ngs.ru.