

Л.А.Шпагина<sup>1</sup>, Л.А.Паначева<sup>1</sup>, Л.М.Куделя<sup>1</sup>, О.П.Швецова<sup>2</sup>, Е.А.Турлай<sup>3</sup>

## Аспергиллез легких среди рабочих высокого профессионального риска

1 – ГБОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России: 630091, Красный проспект, 52;

2 – ФГУ "Новосибирский НИИ туберкулеза" Минздрава России: 630040, ул. Охотская, 81а;

3 – Новосибирский областной клинический диагностический центр: 630047, ул. Залесского, 6

L.A.Shpagina, L.A.Panacheva, L.M.Kudelya, O.P.Shvetsova, E.A.Turlay

## Pulmonary aspergillosis in workers with high occupational risk

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

**Ключевые слова:** аспергиллез легких, *Aspergillus fumigatus*, компьютерная томография, галактоманновый антиген *Aspergillus*, итраконазол.

Среди легочных микозов наибольший интерес представляет аспергиллез, вызываемый различными видами плесневых грибов рода *Aspergillus* (*As.*), обитающих в естественных условиях в почве, на сырых стенах и пищевых продуктах [1, 2]. Патогенез аспергиллеза основан на снижении иммунитета [3]. При наличии благоприятных условий происходит колонизация слизистой оболочки бронхов *As.* с возможным развитием их массивной вегетации и инвазии в бронхи и легочную ткань, часто с прорастанием сосудов, формированием воспалительных изменений и гранулем, что приводит к развитию некротизирующего воспаления, кровотечений и пневмоторакса, а в последующем – к абсцедированию и формированию генерализованных форм аспергиллеза [4–6]. Наиболее часто встречается бронхолегочный аспергиллез, вариантами которого являются заболевания, связанные с гиперчувствительностью пациента (бронхиальная астма с гиперчувствительностью к *As.*; экзогенный аллергический альвеолит – ЭАА и аллергический бронхолегочный аспергиллез); неинвазивный аспергиллез (аспергиллома хроническая и острая, гнойный бронхит) и инвазивный легочный аспергиллез [7, 8].

Аспергиллез встречается у лиц, работающих на предприятиях по производству лимонной кислоты, этилового спирта, органических кислот, солода; у рабочих пивоваренных, хлопкоочистительных заводов, ткацких, бумагопрядильных, шпагатно-пряделных фабрик, зернохранилищ, мукомолов, птицеводов, животноводов, работников микробиологических предприятий, аптек, библиотек и сборщиков грибов. Споры грибка *As. fumigatus* в ассоциации со спорами *Microspora faeni* и *Thermoactinomyces vulgaris* могут быть причиной ЭАА ("легкое фермера", "легкое мойщика сыра", "легкое рабочего, занятого получением солода в пивоваренном производстве", а также у дровосеков и др.) [9].

Целью настоящей публикации явилось привлечение внимания терапевтов и пульмонологов к возмож-

ности выявления профессионального грибкового поражения легких. В данном клиническом наблюдении представлен случай заболевания аспергиллезом легких работника зернового склада, контактирующего в промышленных условиях с биологическими агентами.

### Клиническое наблюдение

Больной Т. 33 лет, протравщик зерна. Общий стаж работы – 15 лет, стаж работы в данной отрасли – 13 лет. Жалобы на момент первичной диагностики: повышение температуры тела до 39 °С в течение 2 мес., одышка с затрудненным выдохом при небольшой физической нагрузке, периодический кашель с малым количеством слизистой мокроты, общая слабость, потливость, снижение аппетита.

Профессиональный маршрут: в 1995–1997 и 1999–2010 гг. работал протравщиком зерна на зерноскладе, подвергаясь воздействию неблагоприятных производственных факторов (зерновая пыль, грибковая плесень, насекомые-вредители, испражнения птиц и грызунов, переохлаждение).

Рабочее место находилось в помещении зерносклада, приточно-вытяжная вентиляция отсутствовала. Больной Т. выполнял метание, буртование, перелопачивание, погрузку зерна в транспортные средства; занимался приготовлением и применением растворов пестицидов, увлажнением протравливаемых семян зерновых, бобовых и технических культур, выгрузкой протравленных семян в транспортные средства и мешки. В процессе работы подвергался воздействию перепада температур, а также пыли растительного происхождения. Длительность рабочего дня – 7 ч, в период уборочной компании – не нормирована. Инструкции по технике безопасности соблюдал. Работал в комбинезоне из защитной ткани и перчатках, однако респиратором пользовался редко, т. к. он препятствовал дыханию. В воздухе рабочей зоны выявлена пыль растительного происхождения, содержащая грибы рода *As. fumigatus*, концентрация которых составила 2 350 кл / м<sup>3</sup> (предельно допустимая концентрация – 1 тыс. микробных клеток на 1 м<sup>3</sup>).

Заключение о состоянии условий труда: протравщик зерна Т. в течение 13 лет на всех этапах работы подвергался воздействию пыли. По тяжести и напряженности трудового процесса условия труда соответствуют классу 3.2 (условия труда, характеризующиеся уровнями вредных факторов, увеличивающими производственно-обусловленную заболеваемость и приводящими к появлению начальных признаков или легких форм профессиональных заболеваний).

*Из анамнеза:* считает себя больным с сентября 2010 г., когда без видимой причины появилась указанные симптомы; обратился

к терапевту. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (ОГК) в легких выявлена 2-сторонняя диссеминация, диагностирована пневмония, по поводу которой проведены 2 курса антибактериальной терапии (АБТ) цефазолином и спирамицином. В связи с отсутствием положительной динамики высказано предположение о диссеминированном туберкулезе легких, по поводу которого проведено еще 5 курсов АБТ (рифампицин, стрептомицин, амикацин, ципрофлоксацин, циклосерин) – без эффекта. В последующем пациент был направлен на обследование в Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России с диагнозом синдром диссеминации в легких неясной этиологии.

При рентгенологическом обследовании ОГК и мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) по всем легочным полям выявлены множественные округлые очаги размером от 1–3 до 10–13 мм. Вокруг части очагов пневматизация снижена по типу матового стекла. Справа в S10 – зона фиброза. Корни легких структурны. Визуализируются неувеличенные лимфатические узлы на уровне бифуркации в правом корне. Жидкость в плевральных полостях отсутствует.

**Заключение:** признаки диссеминированного процесса в легких.

Проведена видеоторакоскопическая резекция (ВТСР) S4 и части S1 правого легкого. Результаты патоморфологического исследования легкого: воздушность легочной ткани резко снижена за счет распространенных дистелектазов, участков пневмофиброза с замурованными лимфонодулами. В просветах альвеол – большие скопления альвеоцитов, гемосидерофагов, пронизанных коллагеновыми волокнами. Межалвеолярные перегородки неравномерно утолщены за счет фиброза и очаговой лимфоклеточной инфильтрации. Выражен периваскулярный и перибронхиальный фиброз. Обнаружены инкапсулированные очаги типа абсцессов с наличием в центральных зонах друзы мицелия А (окраска по Граму–Вейгерту), рис. 1. При окраске по Цилю–Нильсену кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. **Заключение:** морфологическая картина соответствует аспергиллезу легких.

Пациент был выписан с диагнозом аспергиллез легких. Состояние после ВТСР S4 и части S10 правого легкого, ДН0. В последующем проходил лечение в отделении пульмонологии областной больницы.

Результаты дополнительного обследования: цитология мокроты – нейтрофилы сплошь, одиночное скопление веточек номорфного септированного тонкого мицелия, клетки бронхиального эпителия с пролиферацией. Циркулирующие иммунные комплексы – 89 у. е.; иммуноглобулин (Ig) E – 170,6 МЕ / мл; антитела класса G к группе рода *As.* – отрицательные. Спирограмма: жизненная емкость легких – 108 / 110 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 113 / 111 %, индекс Тиффно – 87,7 / 84,9.

**Заключение:** вентиляционная способность легких в покое не снижена, проба с беротексом отрицательная.

Спиральное КТ-сканирование ОГК больного в аксиальной плоскости: биполярно, больше в средней и верхних долях – множественные очаги размерами 2–14 мм с четкими контурами.

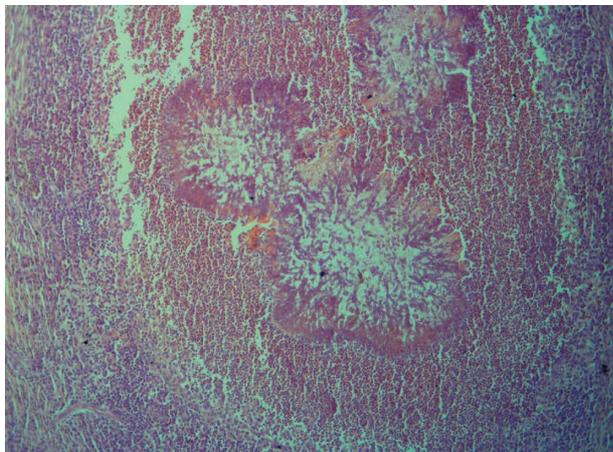


Рис. 1. Гистологический препарат больного Т. с аспергиллезом легкого. Окраска по Граму–Вейгерту; 1 × 400

В S<sub>1-2</sub> слева и S<sub>2</sub> справа – участки деструкции в центральных отделах; в S<sub>4</sub> справа – участок фиброза с втяжением междолевой плевры на его уровне, в наддиафрагмальных отделах S<sub>10</sub> справа – фиброзный тяж. Просветы бронхов свободны. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Камеры сердца и крупные кровеносные сосуды – без изменений. Свободная жидкость в плевральных полостях и полости перикарда отсутствует.

**Заключение:** КТ-признаки диссеминированного аспергиллеза (рис. 2). Галактоманновый антиген *As.* в сыворотке крови – 0,744 (в начале лечения) и 0,493 (через 2 нед.), при пороговом уровне 0,500.

**Заключение инфекциониста:** диссеминированный аспергиллез легких. Назначены: амфолип № 15 внутривенно капельно 5 мг / кг в сутки; в последующем длительный прием итраконазола в суточной дозе 200 мг; симптоматическая терапия.

С июля 2011 г. наблюдается и лечится у пульмонолога. Контрольное спиральное КТ-сканирование ОГК проведено в августе 2011 г. и марте 2012 г. (рис. 3). В мае 2012 г. пациент закончил лечение итраконазолом, (галактоманновый антиген *As.* – 0,388). В связи с особенностями трудовой деятельности высказано предположение о наличии у больного профессионального заболевания. После дообследования в отделении профессиональной патологии установлен диагноз: диссеминированный аспергиллез легких. Состояние после ВТСР S<sub>4</sub> и части S<sub>10</sub> правого легкого. ДН0. Заболевание профессиональное.

## Заключение

Таким образом, данные морфологического исследования позволили диагностировать диссеминированный аспергиллез легких. Однако выявленный первоначально синдром легочной диссеминации требовал проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями, в т. ч. профессионального генеза. В эту группу входят ЭАА и токсический альвеолит, этиологическими агентами которого являются мно-

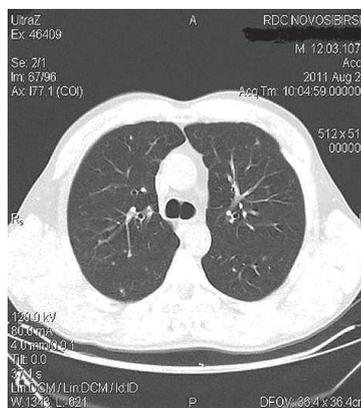


Рис. 2. Спиральное КТ-сканирование ОГК того же больного в аксиальной плоскости в начале противогрибковой терапии (амфолип и итраконазол)

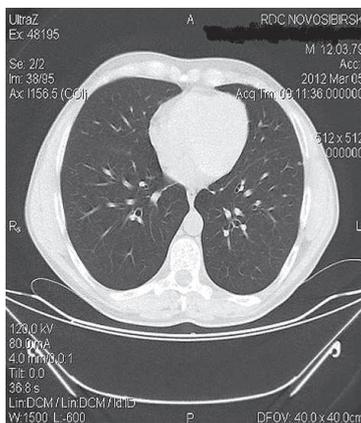


Рис. 3. Спиральное КТ-сканирование ОГК того же больного в динамике 10-месячной противогрибковой терапии (амфолип и итраконазол)

гие лекарственные препараты, раздражающие газы, гербициды, пластмассы и металлы в виде паров, дымов, окислов и их солей. Учитывая характер трудовой деятельности пациента (протравщик зерна), отсутствие повышенной чувствительности к аллергенам и сенсibilизации, бронхообструктивного синдрома, двухсторонней крепитации, более выраженной над базальными отделами легких, рестриктивных или смешанных нарушений вентиляции при функциональном исследовании, а также данные морфологического исследования (в острой стадии ЭАА преобладают лимфоциты и плазматические клетки, в подострой – эпителиоидные клетки, гигантские клетки типа инородных тел, тельца Шаумана), диагнозы ЭАА и токсического альвеолита следует исключить. Представленная клиническая картина (синдром диссеминации, длительная лихорадка), особенности профессиональной деятельности пациента (экспонирование к биологическим агентам) и его стаж работы должны нацелить терапевтов и пульмонологов на возможность диагностики грибкового поражения легких.

## Литература

1. Cornillet A., Camus C., Nimubona S. et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 577–582.
2. Pfeiffer C.D., Fine J.P., Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 1417–1422.
3. Almyroudis N.G., Holland S.M., Segal B.H. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies. *Med. Mycol.* 2010; 43 (Suppl. 1): S247–S250.
4. Segal B.H., Walsh T.J. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 173: 707–711.
5. Павленко Т.Г. Клинико-иммунологические особенности неинвазивного аспергиллеза легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2008.
6. Винокурова И.О. Дифференциальная диагностика аспергиллезной пневмонии по данным клиничко-лабораторно-рентгенологического исследования. *Всерос. междисциплинар. мед. журн.* 2011; 3–4: 44–47.
7. Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свирищевская Е.В. Аллергический бронхолегочный аспергиллез: проблемы диагностики и терапии. *Пульмонология* 2009; 6: 107–111.
8. Кулешов А.В. Диагностические и лечебные алгоритмы при аспергиллезе у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
9. Измеров Н.Ф. (ред.). Профессиональная патология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

## Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета; тел.: (383) 279-01-90; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Паначева Людмила Алексеевна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета; тел.: (383) 279-01-90; e-mail: LAP232@yandex.ru

Куделя Любовь Михайловна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Новосибирской области, зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ НСО ГНОКБ; тел.: (383) 346-03-87; e-mail: оху80@yandex.ru

Швецова Ольга Петровна – патоморфолог ФГУ Новосибирского НИИ туберкулеза Минздрава России; тел. (383) 203-78-25; e-mail: shvetsova\_2010@mail.ru

Турлай Елена Анатольевна – к. м. н., врач-пульмонолог Новосибирского областного клинического диагностического центра; тел.: (383) 226-09-73; e-mail: secrdc@ngs.ru

Поступила 24.12.13  
© Коллектив авторов, 2014  
УДК 616.24-002.828-057