

Аллергический бронхолегочный микоз у ребенка, вызванный *Paecilomyces lilacinus*Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, С.Э. Дьякова<sup>1</sup>, М.В. Костюченко<sup>1</sup>, Г.А. Клясова<sup>2</sup>, А.А. Мальчикова<sup>2</sup>, М.П. Афанасьева<sup>1</sup><sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, РоссияAllergic bronchopulmonary mycosis in a child caused by *Paecilomyces lilacinus*Yu.L. Mizernitsky<sup>1</sup>, S.E. Dyakova<sup>1</sup>, M.V. Kostyuchenko<sup>1</sup>, G.A. Klyasova<sup>2</sup>, A.A. Malchikova<sup>2</sup>, M.P. Afanasyeva<sup>1</sup><sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia<sup>2</sup>Hematology Research Center, Moscow, Russia

В статье обсуждается проблема аллергических бронхолегочных микозов, которые встречаются у детей гораздо чаще, чем диагностируются. Лечение их представляет сложную задачу, а прогноз весьма проблематичен. Помимо наиболее частого возбудителя *Aspergillus* этиологическим фактором аллергических бронхолегочных микозов могут быть разные грибы. На клиническом примере продемонстрированы трудности диагностики и лечения ребенка с аллергическим бронхолегочным микозом, вызванным редким видом мицелиальных грибов *Paecilomyces lilacinus*.

**Ключевые слова:** дети, аллергический бронхолегочный микоз, *Paecilomyces lilacinus*, редкие заболевания.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Костюченко М.В., Клясова Г.А., Мальчикова А.А., Афанасьева М.П. Аллергический бронхолегочный микоз у ребенка, вызванный *Paecilomyces lilacinus*. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 102–109. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-102-109>

The article discusses the problem of allergic bronchopulmonary mycoses, which occur in children much more often than they are diagnosed. Their treatment is a challenge, and the prognosis is very problematic. In addition to the most frequent cause of *Aspergillus*, allergic bronchopulmonary mycoses can be caused by various fungi. The clinical example demonstrates the difficulty of diagnosing and treating a child with allergic bronchopulmonary mycosis caused by a rare type of filamentous fungi *Paecilomyces lilacinus*.

**Key words:** children, allergic bronchopulmonary mycosis, *Paecilomyces lilacinus*, rare diseases.

**For citation:** Mizernitsky Yu.L., Dyakova S.E., Kostyuchenko M.V., Klyasova G.A., Malchikova A.A., Afanasyeva M.P. Allergic bronchopulmonary mycosis in a child caused by *Paecilomyces lilacinus*. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(2): 102–109 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-102-109>

В настоящее время в природе описано около 100 тыс. видов грибов. Около 400 из них могут быть причинами заболеваний органов дыхания — острых и хронических пневмомикозов. Поражения дыхательной системы, вызываемые патогенными грибами, впервые описаны более 150 лет назад. Выполненные в последние годы исследования свидетельствуют о повсеместном и неуклонном росте количества грибковых заболеваний, в частности грибковых поражений дыхательной системы [1–4].

Среди факторов риска, усугубляющих течение легочных микозов, наибольшее значение имеют функциональные, иммунные, эндокринные и врожденные анатомические нарушения. Особая роль принадлежит ятрогенным факторам риска развития пневмомикозов; к ним относят частое, продолжительное и порой неоправданное применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, угнетающих защитные системы организма [1–9].

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., руководитель отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0740-1718  
e-mail: yulmiz@mail.ru

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3445-4903

Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-

исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Афанасьева Мария Павловна — клин. ординатор отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Клясова Галина Александровна — д.м.н., проф., зав. научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии Гематологического научного центра

Мальчикова Анна Олеговна — к.б.н., науч. сотр. клинической лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии Гематологического научного центра

125167 Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

В зависимости от особенностей распространения выделяют эндемические и оппортунистические (вторичные) пневмомикозы.

Группу эндемических составляют пневмомикозы, вызываемые облигатно патогенными для человека грибами: гистоплазмоз, бластомироз, кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз. Для них характерны аэрогенное заражение фрагментами мицелия и эндемический тип распространения с очагами в США, Канаде и Латинской Америке [4].

Группа оппортунистических (вторичных) микозов включает широкий спектр заболеваний, вызываемых условно-патогенными грибами. Патологический процесс при этом носит характер вторичного и развивается на фоне гиперчувствительности, иммунодефицита или анатомического дефекта ткани, где происходит рост колоний гриба [4]. В последнее десятилетие острой медико-социальной проблемой, особенно в экономически развитых странах стали возрастающая инвалидизация, частые и тяжелые органические поражения при вторичных пневмомикозах. В России частота выявления кандидоза бронхолегочной системы у больных со сниженным иммунитетом достигает 5%, у взрослых больных с тяжелой бронхиальной астмой распространенность микогенной сенсибилизации и связанной с ней осложнений составляет 17–35%, у пациентов с муковисцидозом — более 60% [3, 6, 7, 9].

Разрозненность исследований, посвященных проблемам микозов легких, отсутствие четких критериев диагностики, схем лечения создают трудности в оказании эффективной помощи больным с этими заболеваниями. В отличие от бактерий грибы редко ведут себя как инвазивные патогены у здоровых людей, но могут индуцировать астматические реакции у страдающих аллергией. В такой ситуации развитие заболевания возможно не только по аллергическому, но и по инфекционно-аллергическому варианту [1, 2, 5, 6].

Аллергический процесс — результат первичного иммунного ответа организма в виде бронхиальной астмы с сенсибилизацией к плесневым грибам. В этом случае инвазии гриба не отмечается, грибы представлены в дыхательных путях транзиторно и обычно эффективно элиминируются фагоцитами. Чаще других астматические реакции вызывают грибы, относящиеся к классам *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Deiteromycetes*, *Basidomycetes*. В воздухе находится множество спор этих грибов; они могут вызывать ранние и поздние астматические реакции.

Инфекционно-аллергический процесс характеризуется персистенцией грибов в дыхательных путях, их вегетацией в просвете бронхов, вызывающей нарастающую сенсибилизацию и аллергическую реакцию организма. В этом случае можно говорить об аллергическом бронхолегочном микозе, к наиболее частым возбудителям которого относят грибы рода *Aspergillus*

[2–4, 7, 9]. Клинически аллергический бронхолегочный аспергиллез протекает стадийно, как прогрессирующая бронхиальная астма с вовлечением интерстициальной ткани легких, сопровождается развитием эндо- и перибронхиального воспаления. При хроническом его течении продуктивная реакция соединительной ткани приводит к развитию легочного фиброза.

К достоверным критериям, подтверждающим наличие у пациента аллергического бронхолегочного аспергиллеза, относят симптомы бронхиальной астмы в сочетании с выраженной эозинофилией периферической крови (более 1000/мм<sup>3</sup>) и высоким уровнем общего IgE (более 1000 МЕ/мл). Кроме того, патогномичным считаются наличие персистирующих инфильтратов в легких и обнаружение проксимальных или центральных бронхоэктазов. Обязательное условие — выявление специфических анти-IgG и IgE к *A. fumigatus*, положительные PRIC-тесты с антигенами аспергилл, а также наличие роста грибов *A. fumigatus* на питательных средах *in vitro*.

Однако у ряда пациентов аллергические бронхолегочные микозы могут быть вызваны другими микопатогенами, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и обоснованного этиотропного лечения. В подтверждение тому приводим следующий клинический пример.

**Клиническое наблюдение.** Пациент 3. наблюдается в клинике пульмонологии НИКИ педиатрии в течение 7 лет. Из анамнеза известно, что мальчик от родителей среднего возраста, считающих себя здоровыми; семейный алергоанамнез отягощен: у тети со стороны отца — частые обструктивные бронхиты, у прабабушки по материнской линии — бронхиальная астма. Семья проживает в сельской местности в Забайкалье, в частном благоустроенном доме, есть кошка и две собаки. Ребенок от второй беременности (первая прервана по желанию женщины), протекавшей с угрозой прерывания в III триместре, от первых самопроизвольных преждевременных родов. Масса тела при рождении 2100 г, длина 41 см; до 2 мес мальчик находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом: аспирационная пневмония; со слов матери, искусственная вентиляция легких не проводилась. В 11 мес ребенок впервые перенес острую внебольничную пневмонию, в стационаре получал гентамицин внутримышечно, мукалтин. С 13 мес стали отмечаться повторные пневмонии, протекавшие с выраженным бронхообструктивным синдромом. В связи с кашлем многократно получал антибактериальную терапию, при обострениях с выраженной дыхательной недостаточностью — преднизолон перорально и парентерально, зуфиллин внутривенно капельно. В 2 года в краевой больнице был установлен диагноз тяжелой бронхиальной астмы, базисно получал сальметерол/флутиказона пропионат (50/500 мкг/сут) с переменным эффектом:

сохранялся постоянный влажный кашель, эпизоды выраженной одышки, хрипы в легких.

С 3 лет стал беспокоить ежедневный влажный кашель, появились постоянные хрипы в легких; в этом же возрасте впервые было замечено выраженное снижение слуха, которое связали с использованием аминогликозидов в раннем возрасте. В последующем состояние прогрессивно ухудшалось: с 9 лет появились ежемесячные обострения заболевания со стойкой фебрильной лихорадкой, резкой интоксикацией, выраженной одышкой, свистящим дыханием, навязчивым кашлем до рвоты с массивным отхождением гнойно-слизистой мокроты с гнилостным запахом и последующей нормализацией температуры тела. Для купирования обострений многократно использовались антибиотики широкого спектра действия, муколитики, ингаляции будесонида и бронхолитиков. Между обострениями сохранялись постоянный влажный кашель, одышка при физической нагрузке, постепенно прогрессировала бочкообразная деформация грудной клетки, в легких регулярно выслушивались разнокалиберные влажные и свистящие хрипы. При обследовании у генетика муковисцидоз был исключен. В 12 лет была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и были выявлены фиброзные изменения в средней доле правого легкого на фоне общего вздутия легочной ткани, в связи с чем ребенок был впервые направлен в нашу клинику.

При поступлении состояние тяжелое, нестабильное. Жалобы на постоянный малопродуктивный кашель со слизисто-гнойной мокротой, одышку при незначительной физической нагрузке, повторные обострения с фебрильной температурой и усилением кашля, стойкое снижение слуха. Одышки в покое нет (но возникает при минимальной физической нагрузке), сатурация крови кислородом ( $SpO_2$ ) 94–95%, частота дыхания (ЧД) 26 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) 126 уд/мин. Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела: рост 134 см (10-й центиль), масса 25 кг (менее 3-го центиля). Отмечается деформация концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол. Грудная клетка бочкообразно вздута, перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. При аускультации на фоне ослабленного дыхания выслушивались разнокалиберные влажные и сухие свистящие хрипы.

В общем анализе крови отмечалась умеренная эозинофилия (10%), при исследовании газового состава крови – признаки значительной гипоксемии. Уровень общего IgE был значительно увеличен (245 МЕ/мл), однако специфические IgE к респираторным аллергенам основных классов не выявлены. Обнаружены следовые концентрации специфических IgG к грибам родов *Cladosporium* (27,3 мг/л) и *Fusarium* (11,0 мг/л; допустим уровень до 40 мг/л).

Основные параметры фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета были в пределах нормы. Уровень хлоридов пота также в пределах нормы (32 ммоль/л). При морфологическом исследовании мокроты выявлены массивная эозинофилия и кристаллы Шарко–Лейдена, а также мицелий грибов, однако при посеве мокроты рост грибов не получен. По данным спирометрии отмечались умеренные смешанные нарушения с преобладанием обструктивного компонента, проба с сальбутамолом отрицательная. При бодиплетизмографии выявлены признаки выраженных обструктивных нарушений с тенденцией к увеличению общей емкости легких. По результатам МСКТ органов грудной клетки установлен фиброателектаз средней доли правого легкого на фоне проявлений хронического бронхита (рис. 1, а). ЛОР-врачом и сурдологом была диагностирована двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

Таким образом, на основании перечисленных данных был сформулирован диагноз: аллергический бронхолегочный микоз хронического течения. В качестве базисной терапии были назначены комбинированные ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в высоких дозах (формотерол/будесонид 18/640 мкг/сут) в сочетании с месячным курсом антимикотической терапии препаратом флуконазол (150 мг/сут).

На фоне лечения отмечена некоторая положительная динамика: эпизоды обострений с выраженной температурной реакцией и отхождением мокроты прекратились, несколько возросла физическая активность, однако сохранялась одышка при минимальной физической нагрузке, беспокоил постоянный малопродуктивный кашель с гнойной мокротой, в легких на фоне ослабленного дыхания сохранялись стойкие сухие свистящие и разнокалиберные влажные хрипы, отмечалось прогрессирующее снижение спирометрических показателей. По тяжести состояния ребенок не мог посещать школу, обучался на дому.

При повторном обследовании в 14 лет состояние ребенка оставалось тяжелым с отрицательной динамикой: наблюдалась одышка в покое с участием вспомогательной мускулатуры, частый малопродуктивный кашель со слизисто-гнойной мокротой. Были выражены признаки общей астении и дефицит массы: рост 164 см (50-й центиль), масса 41 кг (менее 25-го центиля). Признаки вторичного полового созревания отсутствовали. В динамике усилились проявления периферической остеоартропатии и бочкообразная деформация грудной клетки. Кожа бледная, акроцианоз. Перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание значительно ослаблено, выслушиваются сухие свистящие хрипы с обеих сторон. ЧД 28 в минуту, ЧСС 122 уд/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, тахикардия, акцент II тона над легочной артерией.

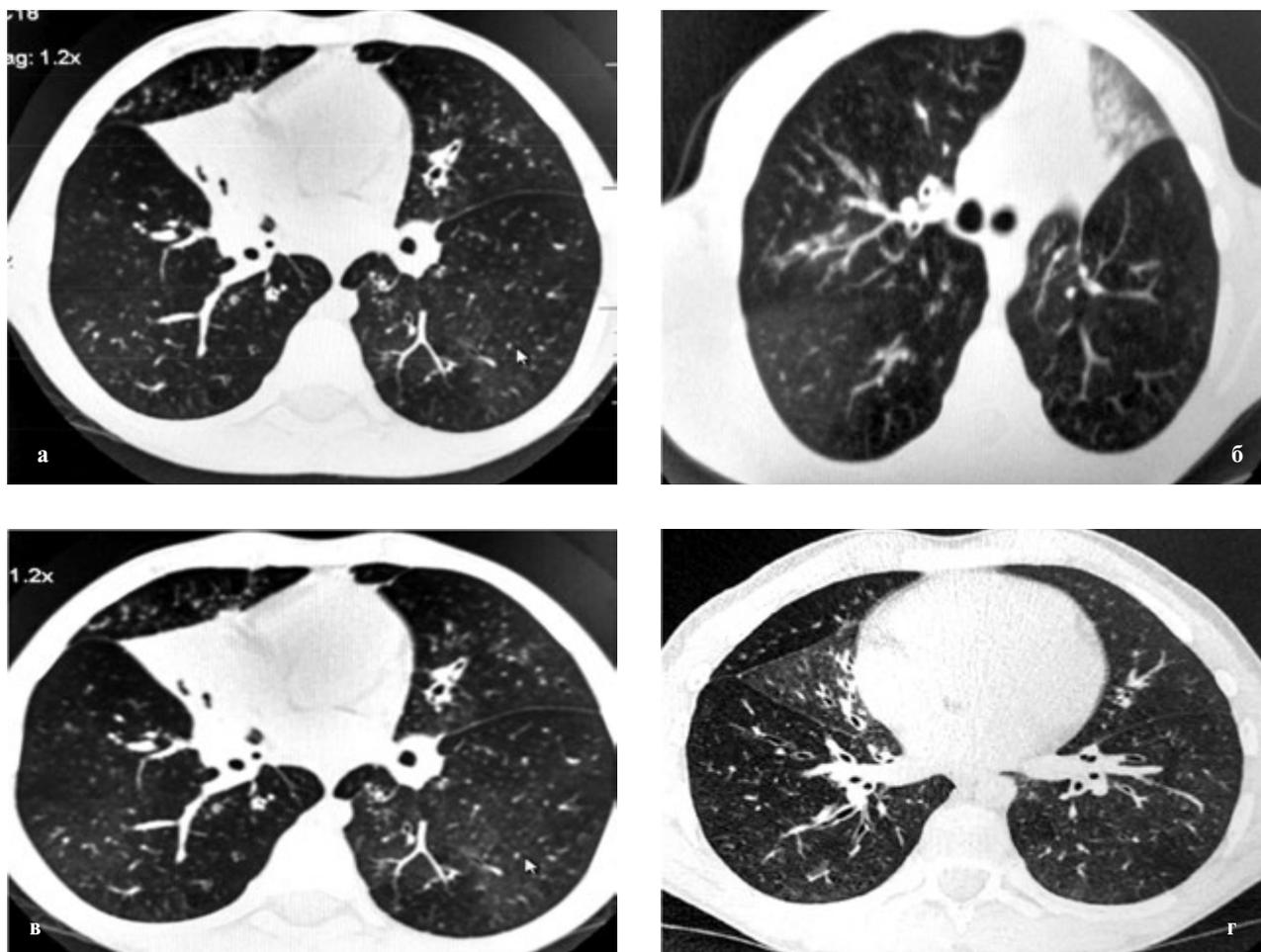


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента З.

а – в 12 лет: тотальный ателектаз средней доли правого легкого, признаки хронического бронхита; б, в – в 14 лет: частичный ателектаз верхней доли левого легкого и тотальный ателектаз средней доли правого легкого, признаки хронического бронхита; г, д – в 16 лет, на фоне лечения: частичный ателектаз средней доли правого легкого и отсутствие ателектаза верхней доли левого легкого.

Fig. 1. Multispiral computed tomography of the chest of the patient Z.

а – in 12 years: total atelectasis of the middle lobe of the right lung, signs of chronic bronchitis; б, в – in 14 years: partial atelectasis of the upper lobe of the left lung total atelectasis of the middle lobe of the right lung, signs of chronic bronchitis; г, д – in 16 years during treatment: partial atelectasis of the middle lobe of the right lung and the absence of atelectasis of the upper lobe of the left lung.

При оценке газового состава крови определялись признаки гипоксемии (рO<sub>2</sub> 55 мм рт.ст.), содержание общего IgE было увеличено до 438 МЕ/мл, выявлена значительная сенсibilизация к клещам домашней пыли (2–3-й класс); определялись следовые концентрации специфических IgG к грибам родов *Cladosporium* (22,5 мг/л), *Fusarium* (12,6), *Alternaria* (10,4 мг/л), *Penicillium* (8,10 мг/л); достоверной сенсibilизации

к грибам *A. fumigatus* не установлено (IgE 0,09 кЕ/л; допустимый уровень до 0,35 кЕ/л), IgG 20,4 мг/л (допустимый уровень до 40 мг/л). При повторной оценке параметров фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета лабораторных признаков иммунной недостаточности не выявлено. Уровень хлоридов пота также оставался в пределах нормы (35 ммоль/л). При спирометрии определялись выра-

женные смешанные нарушения со значительным преобладанием обструктивного компонента, данные бодиплетизмографии свидетельствовали о резко выраженных обструктивных нарушениях со стойким увеличением общей емкости легких, сопровождавшихся значительным снижением диффузионной способности легких. По результатам МСКТ органов грудной клетки определялись признаки хронического бронхита, осложненного ателектазами верхней доли слева и средней доли справа (рис. 1, б, в).

При изучении морфологии мокроты выявлено большое количество лейкоцитов (почти в 90% случаев эозинофилы), определялись кристаллы Шарко–Лейдена в количестве до 30 в п/з, в большом количестве содержались фрагменты тонко извитого бесцветного мицелия и псевдомицелия грибов. При исследовании образца мокроты (Гематологический научный центр Минздрава РФ) методом флуоресцентной микроскопии с кальфлуором белым обнаружен септированный мицелий и получен рост мицелиальных грибов редкого вида – *Paecilomyces lilacinus* (рис. 2), чувствительного к вориконазолу. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены признаки перегрузки правых отделов сердца. Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) подтвердили наличие формирующегося легочного сердца (расчетное систолическое давление в легочной артерии 40–41 мм рт.ст. при норме до 25 мм рт.ст.); расширение правого желудочка – конечный диастолический диаметр (КДД) 29 мм при норме до 18 мм. При консультации фтизиатра данных, подтверждающих туберкулезный процесс, не выявлено. ЛОР-врачом и сурдологом подтверждена двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

Таким образом, анамнез заболевания, результаты рентгенофункционального, иммунологического и микологического обследования позволили утверждать, что у пациента имелся прогрессирующий хронический бронхолегочный процесс, обусловленный реакциями гиперчувствительности с сенсibilизацией к плесневым грибам – аллергический бронхолегочный микоз, вызванный носительством грибов *Paecilomyces lilacinus*, клинически проявляющийся хроническим обструктивным бронхитом, осложненным фиброателектазами средней доли правого и верхней доли левого легкого, дыхательная недостаточность II–III степени. По тяжести состояния ребенку были назначены системные глюкокортикостероиды (преднизолон внутрь в дозе 0,5 мг/кг/сут, или 20 мг/сут) в сочетании с противогрибковым препаратом направленного действия – вориконазолом (препарат вифенд 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес) на фоне продолжения терапии комбинированными ИГКС в высоких дозах.

В процессе лечения был достигнут быстрый регресс всех клинических симптомов, что позволило через 4 мес начать постепенное снижение дозы преднизолона до 10 мг/сут на фоне продолжения ингаляционной терапии комбинированными глю-

кокортикостероидами (сальметерол/флутиказона пропионат 100/1000 мкг/сут). За время наблюдения эпизодов обострений не отмечалось, ребенок стал значительно лучше переносить физические нагрузки, без ограничений посещать школу, кашля не отмечалось. Мальчик редко болел неосложненными ОРЗ, в стационар по месту жительства не госпитализировался.

При контрольном обследовании в 16 лет состояние средней тяжести. Кашля, одышки в покое нет. Сохраняется стойкое выраженное снижение слуха. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Признаки периферической остеоартропатии отсутствуют. Грудная клетка не деформирована. ЧД 20 в минуту. Аускультативно в легких дыхание равномерно ослаблено, выслушиваются непостоянные сухие и единичные влажные хрипы в проекции средней доли справа. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 88 уд/мин.

При обследовании общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи без значительных отклонений; рО<sub>2</sub> 82 мм рт.ст.; сохранялось резкое увеличение уровня общего IgE (382 МЕ/мл при норме до 83 МЕ/мл); выявлены специфические IgE к клещам домашней пыли (1–2-й класс). На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось общее вздутие легочной ткани, обогащение легочного рисунка в прикорневых отделах. По данным спирометрии имелись умеренные обструктивные нарушения с положительной реакцией на сальбутамол. Данные бодиплетизмографии отражали сохранявшиеся выраженные обструктивные нарушения без изменения общей емкости; диффузионная способность легких была в пределах должных величин (88%). На ЭКГ на фоне регулярного синусового ритма сохранялось отклонение электрической оси сердца вправо, по данным ЭхоКГ сохранялось умеренное расширение полости правого желудочка (КДД 25,4 мм при норме до 18 мм) и ствола легочной артерии (31,3 мм), однако расчетное давление в легочной артерии было в пределах нормы (23 мм рт.ст.). В посевах отделяемого из носа и зева этиологически значимая флора не выделена, в индуцированной мокроте рост грибов не получен. Сурдологом подтверждено наличие двусторонней нейросенсорной тугоухости II степени. По данным МСКТ сохранялись признаки хронического деформирующего бронхита, диффузной обструкции и частичный ателектаз в средней доле (рис. 1, г, д).

Таким образом, на момент обследования в 16 лет был сформулирован следующий диагноз: аллергический бронхолегочный микоз, хроническое течение. Хронический обструктивный бронхит, осложненный частичным фиброателектазом средней доли правого легкого. Дыхательная недостаточность I степени. Двусторонняя ней-

росенсорная тугоухость II степени. Кардиопатия (дилатация полости правого желудочка).

Выраженная положительная динамика в состоянии пациента позволила продолжить снижение дозы системных глюкокортикостероидов вплоть до полной отмены на фоне продолжения терапии комбинированными ИГКС в высоких дозах (сальметерол/флутиказон 100/1000 мкг/сут), возобновление терапии антимикотиками не потребовалось. Двукратно проведенные повторные обследования с интервалом 6 мес подтвердили правильность выбранной терапевтической тактики: обострения заболевания более не отмечались, эпизодов кашля и одышки не отмечено даже в период редких неосложненных респираторных инфекций, хрипы в легких не выслушиваются; по данным компьютерной томографии, в легких сохраняются признаки бронхита и частичный ателектаз средней доли правого легкого с тенденцией к уменьшению. Подросток успешно закончил обучение в школе, поступил в университет, занимается рукопашным боем.

Учитывая особенности семейного и индивидуального анамнеза, результаты проведенного обследования, для уточнения диагноза у данного пациента мы провели расширенный дифференциально-диагностический поиск. В частности, наличие отягощенного по аллергическим заболеваниям семейного анамнеза, приступы одышки, свистящего дыхания и навязчивого кашля требовали исключения бронхиальной астмы, причем данный диагноз был установлен нашему пациенту в раннем возрасте еще по месту жительства, однако эффект от лечения ком-

бинированными ИГКС в высоких дозах был недостаточным, что обусловило необходимость продолжения диагностического поиска.

Ранний дебют заболевания, тотальность поражения респираторного тракта, прогрессирующая дыхательная недостаточность, стойкость выявляемых при объективном и рентгенологическом обследовании нарушений требовали исключения муковисцидоза, различных пороков развития бронхолегочной системы, первичной цилиарной дискинезии, а также специфического туберкулезного процесса. Однако все эти диагнозы в ходе многократно проведенного обследования были отвергнуты. Таким образом, среди наиболее вероятных диагнозов на первый план вышел аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Следует отметить, что у нашего пациента имелись сочетание проявлений бронхиальной астмы с персистирующими инфильтратами в легких, массивная эозинофилия мокроты и постоянное обнаружение мицелия патогенных грибов, однако не были выявлены другие облигатные признаки аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Это потребовало проведения углубленного микологического обследования, позволившего не только идентифицировать микопатоген, но и назначить высокоэффективную этиотропную терапию, которая привела к кардинальному улучшению состояния. При этом у нашего пациента патологический процесс в дыхательных путях был вызван редким видом мицелиального гриба – *Paecilomyces lilacinus* [10–19].

Этот мицелиальный гриб был впервые описан американским микологом Ch. Tom еще в 1910 г.

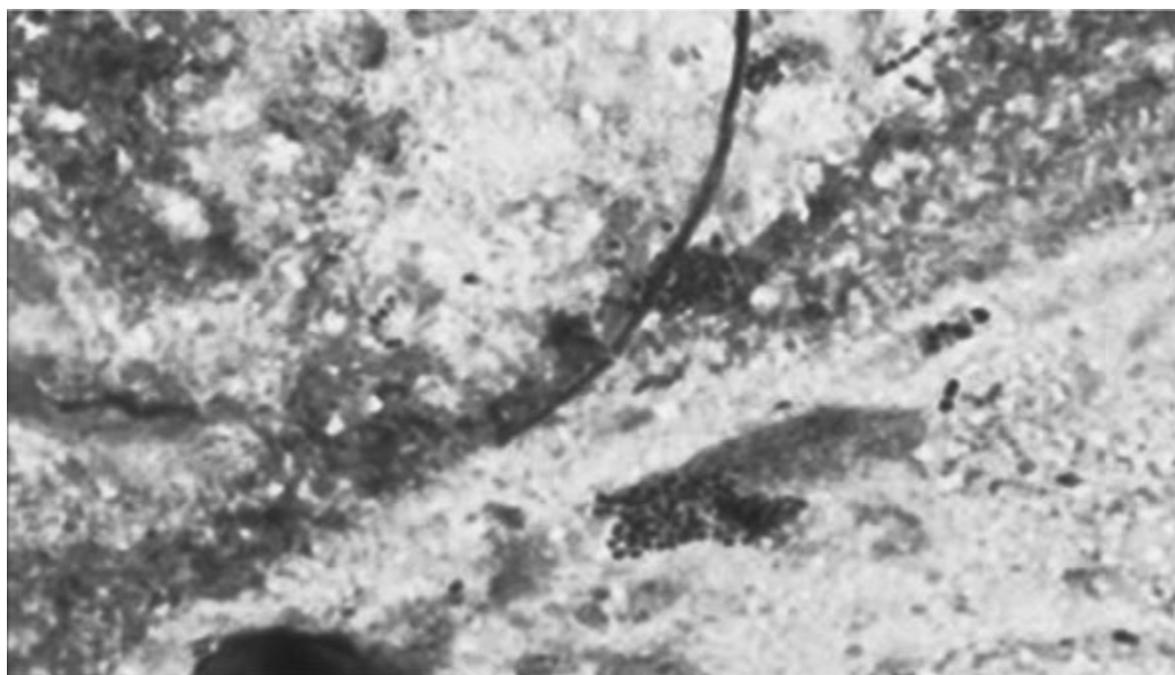


Рис. 2. Мицелий грибов *Paecilomyces lilacinus* в мокроте пациента З.

Fig. 2. The mycelium of fungi *Paecilomyces lilacinus* in the sputum of the patient Z.

под названием *Penicillium lilacinum*. Оно было дано данному грибу за фиолетовый цвет конидий. В 1974 г. R. Samson предложил новое название — *Paecilomyces lilacinus*. Данный вид мицелиальных грибов выделяют из почвы и воздуха; кроме того, он может паразитировать в яйцах почвенных нематод, что успешно используется для создания препаратов биологического контроля в сельском хозяйстве. Этот гриб может расти в широком диапазоне температур (от 8 до 38 °С) и разбросе рН, на различных субстратах. В зависимости от наличия питательных веществ в микроокружении он может быть энтомопатогеном, микопаразитом, сапрофитом или нематофагом. Установлено, что *Paecilomyces lilacinus* способен контаминировать любые влажные поверхности, включая емкости для питьевой воды и различные биоимпланты, входя в состав биопленок.

По данным литературы, *Paecilomyces lilacinus* весьма редко вызывает заболевание у человека [15]. Однако выполненные в последнее десятилетие исследования свидетельствуют, что он все-таки может быть возбудителем у больных как с нарушенным, так и с нормальным иммунитетом: у взрослых пациентов описано более 100 эндофтальмитов и кератитов после имплантации искусственных хрусталиков, несколько случаев глубоких микозов кожи и респираторных поражений после интубации трахеи и катетеризации крупных сосудов. Случай выделения *Paecilomyces lilacinus* у иммунокомпетентного педиатрического больного с хроническим бронхолегочным процессом является уникальным, поскольку в доступной литературе нам не встретилось ни одного подобного описания.

Что послужило причиной развития аллергического бронхолегочного микоза хронического течения, ассоциированного с носительством гриба *Paecilomyces lilacinus*, у нашего пациента, достоверно установить невозможно: к факторам риска можно отнести отягощенный перинатальный период, когда пациент с аспирационной пневмонией в течение 2 мес находился в стационаре, и повторные госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, для купирования выраженных обострений, и проживание в сельской местности, где не исклю-

чено применение препаратов на основе мицелиальных грибов для борьбы с почвенными нематодами. Безусловно, предпосылкой для формирования реакции гиперчувствительности к грибковым аллергенам у данного пациента послужил отягощенный семейный и индивидуальный аллергоанамнез.

В настоящее время считается, что для успешного лечения пациента с подтвержденным аллергическим бронхолегочным микозом необходимо полное разобщение контакта с причинно-значимым аллергеном в сочетании с использованием ингаляционных или системных противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероидов) в высоких дозах и бронхолитиков. При стойкой контаминации дыхательных путей грибами показано также применение высокоактивных антимикотиков. При этом дозировка противогрибкового препарата системного действия и длительность лечения определяются индивидуально с учетом особенностей выделенных патогенов, так как препараты различных классов значительно различаются как по особенностям воздействия на разные виды грибов, так и по токсичности, что обосновывает необходимость тщательной верификации диагноза. Выбору антимикотического препарата (а перечень их очень широк) в настоящее время придается очень большое значение, поскольку использование антимикотиков (особенно в педиатрической практике) требует учета их узкой направленности действия и высокой токсичности [3, 4, 8, 9, 12, 20]. Особо важным для нашего больного оказался факт установления чувствительности выделенного патогена — мицелиального гриба *Paecilomyces lilacinus* — к вориконазолу, поскольку этот вид антимикотиков обычно не используется для лечения аллергических бронхолегочных микозов у иммунокомпетентных больных.

Таким образом, представленный клинический случай подтверждает актуальность проблемы аллергических бронхолегочных микозов у детей, демонстрирует трудности их диагностики и возможность высокоэффективного лечения при правильно установленном диагнозе и идентификации микопатогена.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Под ред. Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Глинбергер. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000; 733 [Allergic diseases: Diagnosis and treatment. R. Patterson, L. Grammer, P. Glinberger (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2000; 733. (in Russ)]
2. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Нестеренко В.Н., Мизерницкий Ю.Л., Котов В.С. Аллергические заболевания легких у детей, обусловленные грибковой сенсибилизацией. Методические рекомендации. М., 1994; 12. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N., Nesterenko V.N., Mizernitskiy Yu.L., Kotov V.S. Allergic lung disease in children caused by a fungal sensitization. Clinical recommendations. Moscow, 1994; 12. (in Russ)]
3. Козлова Я.И., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Аак О.В., Клишко Н.Н. и др. Аллергический бронхолегочный аспергиллез у больных бронхиальной астмой: результаты проспективного исследования. Терапевтический архив 2017; 8: 13–16. [Kozlova Ja.I., Frolova E.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Aak O.V., Klimko N.N. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: results of a prospective study. Terapevticheskii arkhiv 2017; 8: 13–16. (in Russ)]

4. Sutton D.A., Fothergill A.W., Rinaldi M.G. Guide to Clinically Significant Fungi. Baltimore: Williams et Wilkins, 1998; 238–239.
5. Аллергические болезни у детей. Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. М.: Медицина, 1998; 348. [Allergic diseases in children. M.Ja. Studenikin, I.I. Balabolkin (eds). Moscow: Meditsina, 1998; 348. (in Russ)]
6. Мизерницкий Ю.Л., Миненкова Т.А. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. В кн.: Орфанные заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015; 110–114. [Mizernitskiy Yu.L., Minenkova T.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Orphan lung diseases in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskiy (eds). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015; 110–114. (in Russ)]
7. Бронхиальная астма у детей. Под ред. С.Ю. Каганова. М.: Медицина, 1999; 368. [Bronchial asthma in children. S.Yu. Kaganov (ed.). Moscow: Meditsina, 1999; 368. (in Russ)]
8. Клишко Н.Н., Колбин А.С. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии. Проблемы медицинской микологии 2005; 7: 3–11. [Klimko N.N., Kolbin A.S. The prospects for the use of new systemic anti-fungal drugs in Pediatrics. Problemy meditsinskoi mikologii 2005; 7: 3–11. (in Russ)]
9. Кулешов А.Р., Чучалин А.Г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Русский медицинский журнал 1997; 17: 7–14. [Kuleshov A.R., Chuchalin A.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Russkii meditsinskii zhurnal 1997; 17: 7–14. (in Russ)]
10. Chen S., Blyth C., Sorrell T., Slavin M.A. Pneumonia and lung infections due to emerging and unusual fungal pathogens. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32(6): 703–716. DOI: 10.1055/s-0031-1295718
11. Houbraken J., Verweij P.E., Rijs A.J., Borman A.M., Samson R.A. Identification of *Paecilomyces varioti* in clinical samples and settings. J Clin Microbiol 2010; 48(8): 2754–2761. DOI: 10.1128/JCM.00764-10
12. Keshikar-Jahromi M., McTigue A.H., Segalman K.A., Fothergill A.W., Campbell W.N. Unusual case of cutaneous and synovial *Paecilomyces lilacinus* infection of hand successfully treated with voriconazole and review of published literature. Mycopathol 2012; 174(3): 255–258. DOI: 10.1007/s11046-012-9540-0
13. Khan Z., Ahmad S., Al-Ghimlas F., Al-Mutairi S., Joseph L., Chandry R. et al. *Purpureocillium lilacinum* as a Cause of Cavitary Pulmonary Disease: a New Clinical Presentation and Observations on Atypical Morphologic Characteristics of the Isolate. J Clin Microbiol 2012; 50(5): 1800–1804. DOI: 10.1128/JCM.00150-12
14. Luangsa-Ard J., Houbraken J., van Doorn T., Hong S.B., Borman A.M., Hywel-Jones N.L., Samson R.A. *Purpureocillium*, a new genus for the medically important *Paecilomyces lilacinus*. FEMS Microbiology Letters 2011; 321(2): 141–149. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2011.02322.x
15. Pastor F., Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. Clin Microbiol Infect 2006; 12(10): 948–960. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01481.x
16. Ramya T.G., Sabitha B., Geetha R.K. *Paecilomyces lilacinus*: An Emerging Pathogen. J Health Sci Res 2016; 1(2): 48–51.
17. Rimawi R.H., Carter Y., Ware T., Christie J., Siraj D., Dixon A. Use of voriconazole for the treatment of *Paecilomyces lilacinus* cutaneous infections: case presentation and review of published literature. Mycopathol 2013; 175(3–4): 345–349. DOI: 10.1007/s11046-012-9610-3
18. Saberhagen C., Klotz S.A., Bartholomew W., Drews D., Dixon A. Infection due to *Paecilomyces lilacinus*: a challenging clinical identification. Clin Infect Dis 1997; 25(6): 1411–1413.
19. Steiner B., Aquino V., Paz A., Silla L.M., Zavascki A., Goldani L.Z. *Paecilomyces varioti* as an emergent pathogenic agent of pneumonia. Case Rep Infect Dis 2013; 2013: 1–3. DOI: 10.1155/2013/273848
20. Мизерницкий Ю.Л., Антонов В.Б., Котов В.С. Респираторные микозы. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Практика, 2011; 169–178. [Mizernitskiy Yu.L., Antonov V.B., Kotov V.S. Respiratory mycoses. In: Chronic lung diseases in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskiy (eds). Moscow: Praktika, 2011; 169–178. (in Russ)]

Поступила: 04.02.19

Received on: 2019.02.04

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.