

# Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению сочетанной микобактериальной и грибковой инфекции легких у больного с ANCA-ассоциированным системным васкулитом на заместительной почечной терапии

Случай из практики

**О.М. Гордеева, Н.Л. Карпина, И.Ю. Шабалина, Ю.В. Туровцева, Е.Е. Ларионова**

*Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение  
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»),  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, Россия*

## A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of concomitant mycobacterial and fungal pulmonary infection in end-stage chronic kidney disease patient with ANCA-associated systemic vasculitis on renal replacement therapy

Case report

**O.M. Gordeeva, N.L. Karpina, I.Yu. Shabalina, Yu.V. Turovtseva, E.E. Larionova**

*Federal State Budgetary Scientific Institution "Central TB Research Institute"  
(FSBSI "Central TB Research Institute"), 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russian Federation*

*Ключевые слова: гемодиализ, ANCA-ассоциированные васкулиты, микобактериоз легких, аспергиллез, диагностика, лечение, бронхоскопия, БАЛ*

### *Резюме*

Нетуберкулезные микобактериозы легких вызывают сложности как в диагностике, так и в лечении в связи с отсутствием в большинстве клиник специализированных лабораторий, природной устойчивостью нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам и большим количеством побочных реакций при приеме лекарственных препаратов, используемых в лечении данной патологии. Инвазия аспергилл в бронхолегочную систему описана ранее как инфекция, сопряженная с риском развития фатальных осложнений, и требует решения вопроса о противогрибковой терапии и снижения интенсивности иммуносупрессии.

Пациенты хронической болезнью почек в терминальной стадии, являются одной из наиболее уязвимых групп населения для респираторных инфекций, а переносимость антибактериальных и противогрибковых препаратов среди них мало изучена. В статье представлен случай из практики, отражающий период интенсивного разворачивания полноценной антибактериальной терапии микобактериоза легких в сочетании с аспергиллезом на фоне начала биологической анти-В-клеточной терапии ANCA-ассоциированного васкулита у больного, получающего заместительную терапию программным гемодиализом.

Назначение пациенту 55 лет, находящемуся на программном гемодиализе, антибактериальных препаратов, таких как этамбутол 1,2/сут, рифампицин 0,45/сут, моксифлоксацин 0,4/сут, протио-

---

*Адрес для переписки: Ольга Михайловна Гордеева  
Тел.: +7 (499) 785-90-26 e-mail: o.gordeeva@ctri.ru*

*Corresponding author: Olga M. Gordeeva  
Tel.: +7 (499) 785-90-26 e-mail: o.gordeeva@ctri.ru*

намид 0,5/сут на фоне средств гепатопротекторной, нейрометаболической «защиты», приема препаратов железа, кальция, эритропоэтина было связано с возникновением нежелательных явлений в виде высыпаний на коже и диспепсических явлений (тошноты, рвоты, диареи), что потребовало коррекции дозы, а в последствие, отмены протинамида. Выявление в материале бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) роста грибов *Aspergillus*, учитывая иммунокомпроментированный статус пациента, потребовало локального введения вориконазола в бронхи, дренирующие полость деструкции с целью профилактики развития инвазивного аспергиллеза легких. На фоне предпринятых мероприятий, отмечена стабилизация изменений в легких в виде уплотнения и кальцинации. В то же время, отмечено нарастание явлений азотемии и тромбоцитопении, что расценено, как прогрессирование ANCA-ассоциированного гломерулонефрита и потребовало назначения генно-инженерной анти-B-клеточной биотерапии ритуксимабом в условиях ревматологического стационара. Комплексная терапия привела к дальнейшей положительной клинико-рентгенологической динамике, нормализации показателей клинического и биохимического анализов крови и общему улучшению самочувствия пациента.

Таким образом лечение респираторных инфекций у таких больных сопряжено с большими сложностями и требует от специалистов мультидисциплинарного подхода, который демонстрирует данное клиническое наблюдение.

### Abstract

Non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis causes difficulties in both diagnosis and treatment due to the absence of reference laboratories in most thoracic clinics, the natural resistance of non-tuberculous mycobacteria to antibacterial drugs, and a large number of adverse events (AE) relative with medications prescribed for treatment this pathology. The pulmonary invasive aspergillosis was previously described as an infection associated with the risk of fatal complications and requires the administration of the antifungal therapy and a decrease in the immunosuppression intensity. End stage chronic kidney disease patients are one of the most vulnerable groups for concomitant respiratory infections, and the tolerability of antibacterial and antifungal drugs among this population need the further studies. That clinical case reflects the period of intensive phase of full- antimycobacterial therapy of pulmonary mycobacteriosis with co-infection – aspergillosis against the background of the biological anti-B cell therapy beginning of ANCA-associated vasculitis in a patient receiving replacement hemodialysis therapy. Administration of antibacterial drugs such as ethambutol 1.2 / b.i.d., rifampicin 0.45 / b.i.d. moxifloxacin 0.4 / b.i.d, protionamide 0.5 / b.i.d. to a 55-year-old patient undergoing hemodialysis programmed with hepatoprotective agents, neurometabolic “protection”, taking iron-, calcium-, erythropoietin – containing drugs was associated with the occurrence of AE such as allergic skin rashes and dyspeptic symptoms (nausea, vomiting, diarrhea), which required dose adjustment, and subsequently, the discontinuation of protionamide. The identification of *Aspergillus* fungi growth by culture in fluid of bronchoalveolar lavage (BAL), required local endobronchial injection of voriconazole into the bronchus leading to cavity, taking into account the patient’s immunocompromised status, to prevent the occurrence of invasive pulmonary aspergillosis. This combined treatment caused a stabilization of chest CT changes (compaction and calcification of 2 cavities). At the same time, there was observed an increase of level BUN in serum and thrombocytopenia, which regarded as ANCA-associated glomerulonephritis progression and required the appointment of a genetically engineered anti-B-cell biotераpy with rituximab in rheumatological hospital. Combined therapy led to further positive clinical and radiological dynamics, normalization of indicators of clinical, biochemical blood tests, and a general improvement in the patient's well-being.

Thus, this case demonstrates that the treatment of concomitant respiratory infections in such patients is associated with great difficulties with interpretation X-ray-laboratory tests, prescribing of drugs, AEs, and requires a multidisciplinary approach from different specialists.

**Key words:** hemodialysis, ANCA-associated vasculitis, pulmonary mycobacteriosis, aspergillosis, diagnosis, treatment, bronchoscopy, BAL

### Введение

На данный момент официальной статистики по эпидемиологии нетуберкулезных микобактериозов не существует, однако есть сообщения об увеличении заболеваемости этой респираторной патологией за счет увеличения числа лиц, входящих в группы риска [1]. Наряду с нарастанием числа им-

мунокомпроментированных лиц, за счет больных онкопатологией, людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунных заболеваний, ежегодно определяется рост числа больных хронической болезнью почек в терминальной стадии, получающих заместительную терапию [2,3]. Длительное нахождение на гемодиализе неизбежно влечет

за собой формирование вторичного пожизненного иммунодефицита [4-9]. Для данной когорты больных среди причин смертности инфекционные осложнения занимают второе место [10-11], и как следствие, их своевременная диагностика и адекватное лечение определяют жизненный прогноз пациента. На этом фоне очевидно, что для терапевтического сопровождения таких больных необходимо постоянное взаимодействие врачей различных специальностей. Представлен клинический пример диагностики и лечения микобактериоза легких у пациента с хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии с ANCA-ассоциированным системным васкулитом.

### Клиническое наблюдение

**Больной Е.**, 55 лет был направлен в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» из противотуберкулезного диспансера (ПТД) по месту жительства с целью коррекции противотуберкулезной терапии.

**Анамнез жизни.** Пациент житель Московской области. Наследственность неотягощена. Аллергических реакций в анамнезе не отмечено. Стаж курения пациента около 40 лет, с 2018 года не курит. Пациент работал сварщиком на вредном производстве в течение 16 лет. В 1990 году травма грудной клетки – ножевое ранение. На момент первичного обращения в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» не работал, являясь инвалидом 1 группы.

**Анамнез основного заболевания.** Манифестация заболевания отмечена в декабре 2012 года, когда появились жалобы на озноб, рвоту, по поводу чего пациент был госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в Егорьевскую Центральную районную больницу (ЦРБ). При обследовании выявлена протеинурия до 3 г/л, эритроцитурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижена до 45,1 мл/мин. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от апреля 2013 года впервые выявлены инфильтративные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфоузлов (ВГУ), наличие жидкости в правой плевральной полости, следы жидкости в левой плевральной полости, жидкость по краю печени. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) – диффузные изменения почек, асцит. Определение антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) или другая серодиагностика аутоиммунных нарушений не проводилось. В Егорьевской ЦРБ был установлен диагноз «Левосторонняя пневмония. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит с развитием ХПН. Системный васкулит?».

В апреле 2013 года выполнена биопсия почек, при гистологическом исследовании: экстракапил-

лярный малоиммунный гломерулонефрит с 92% полулунный. Данная гистологическая картина была расценена как наиболее характерная для поражения почек при ANCA-ассоциированном васкулите. Признаков поражения глаз, верхних дыхательных путей, кожи, нервной системы и органов слуха не было. В связи с прогрессированием признаков почечной недостаточности пациенту назначена терапия: метилпреднизолон 500 мг в сутки внутривенно, цефтриаксон 2 г в сутки. На фоне проводимого лечения у пациента развилось осложнение – желудочно-кишечное кровотечение, которое было купировано консервативными методами, терапия гормональными кортикостероидными препаратами (ГКС) была отменена. Решением врачебной комиссии ЦРБ терапия ГКС и цитостатиками расценена как «не рекомендованная» в связи с высоким риском кровотечения и сепсиса. Пациент был переведен в хирургическое отделение, где проводились сеансы гемодиализа, инфузии альбумина и свежзамороженной плазмы. В мае 2013 года при выписке из ЦРБ отмечено сохранение изменений в легких, рекомендована заместительная терапия программным гемодиализом. Однако на постоянной основе гемодиализ не выполнялся. Только в июне 2014 года сформирована артерио-венозная фистула (АВФ) на левом предплечье пациента и начат программный гемодиализ в диализном центре Егорьевска.

**Фтизиатрический анамнез.** Пациент туберкулезом ранее не болел, достоверный контакт с больным туберкулезом не установлен. Ежегодно проводилось флюорографическое обследование, патологии органов грудной клетки не было выявлено. Перед началом заместительной почечной терапии пациенту туберкулинодиагностика и КТ ОГК не проводились. В период с мая 2013 по октябрь 2017 года пациент фтизиатром и пульмонологом не консультирован.

При плановом обследовании пациента у ревматолога в октябре 2017 года по данным обзорной рентгенограммы были выявлены инфильтративные изменения в верхней доле левого легкого с распадом. При обследовании в противотуберкулезном диспансере (ПТД): реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) от 17.10.2017 г. – отрицательная, при исследовании мокроты – кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) не выявлены. В начале ноября 2017 г. в ПТД была выполнена фибробронхоскопия (ФБС) при этом патологии в бронхах не выявлено, при микроскопии по Цилю-Нельсену промывных вод бронхов выявлены КУМ 2+, молекулярно-генетическое исследование и посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT-960 промывных вод бронхов не были выполнены. Данных теста лекарственной чувствительности возбудителя (ГЛЧ) не было получено.

По результатам обследования в ПТД установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез S1-2 левого легкого в фазе распада. M. tuberculosis, микобактерии

туберкулеза (МБТ) (+). С ноября 2017 года назначено лечение: изониазид (И) 0.6 в сутки, рифампицин (Р)-0.45 в сутки, пипразинамид (Z) – 2.0 в сутки, этамбутол (Е) – 1.6 в сутки. На фоне проводимого противотуберкулезного лечения положительной рентгенологической динамики не было выявлено. Пациент был направлен в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При осмотре в консультативном отделении Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» 10.01.2018 г. пациент предъявлял жалобы на кашель с мокротой желтоватого цвета, одышку при физической нагрузке, слабость, отмечал повышение артериального давления (АД) до 210/110 мм рт.ст., не получая постоянной гипотензивной терапии. Со слов больного АД стабилизируется на 140/90 мм рт.ст. после сеанса гемодиализа.

Состояние пациента было расценено как средней степени тяжести. Вес – 73 кг. Рост 178 см. Кожные покровы бледные, без высыпаний. Послеоперационный рубец на передней поверхности грудной клетки в области сердца. Периферических отеков не выявлено. Аускультативно в легких определялось жесткое дыхание, справа в нижних отделах легкого сухие хрипы. SaO<sub>2</sub> – 92%. ЧСС – 110 в мин. Тоны сердца приглушены ритмичные. Ритм правильный. Живот мягкий, при поверхностной и глубокой пальпации безболезненный во всех отделах.

**В консультативном отделении проведено обследование и выявлены следующие изменения:** анемия легкой степени (гемоглобин – 102 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты – 125×10<sup>9</sup>/л), остальные показатели крови были в пределах вариантов нормы.

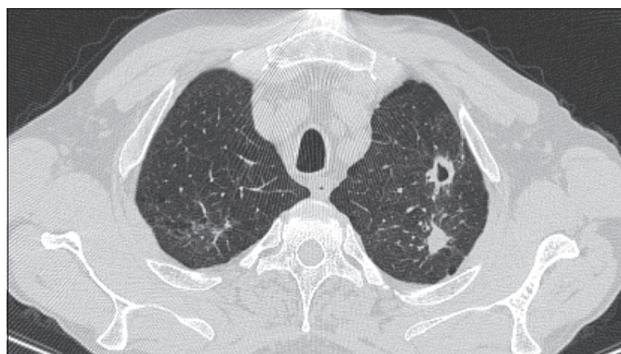
В биохимическом анализе крови от 11.01.2018 г. было выявлено повышение уровня креатинина до 729 мкмоль/л, мочевины до 15,1 ммоль/л.

Результат исследования T.SPOT.TB от 23.01.2018 г. – положительный.

Исследование мокроты на МБТ от 11.01.2018 г. и 23.01.2018 г. методом люминесцентной микроскопии (ЛЮМ): выявлены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ+).

Исследование мокроты на МБТ от 11.01.2018 г. и 23.01.2018 г. методом ПЦР: ДНК МБТ не обнаружена. Обнаружена ДНК нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

Результаты исследования функции внешнего дыхания от 11.01.2018 г.: вентиляционная способность легких не нарушена. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 107%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) – 103%. Исследование газового состава крови от 11.01.18 г.: значительная артериальная гипоксемия. Умеренное снижение насыщения крови O<sub>2</sub>. Увеличение градиента. Кислотно-щелочное состояние в норме.



**Рис. 1.** КТ ОГК пациента Е., от 11.01.2018 г. в верхушке левого легкого на фоне интерстициальных изменений легочной ткани определяются 2 плотных образования размерами 18х16 и 14х12 мм, одно из них с участком деструкции

**Fig. 1.** Patient's E. Chest CT 11.01.2018 On axial chest CT scan there is 1 peripherally solid pulmonary nodule (SPN) size 14x12 mm (down) and 1 solitary cavity size 18x16 mm (below) in apical part of S1-2 of left lung

11.01.2018 г. выполнена КТ ОГК (рис. 1)

С учетом клиничко-анамнестических данных, результатов микробиологических исследований и результата иммунологического теста (T.SPOT.TB от 23.01.2018 г. – положительный) у больного, получающего заместительную почечную терапию, предположена микст-инфекция – туберкулез и нетуберкулезный микобактериоз, установлен **Предварительный Диагноз:** Туберкулемы верхней доли правого легкого в фазе распада. МБТ (-). Микобактериоз легких. НТМБ + ДН 1 ст.

Системный васкулит с поражением почек, легких. ХБП 5 ст., программный гемодиализ с 10.04.2014 г. Вторичная анемия. Тромбоцитопения. Вторичная артериальная гипертензия 3 стадии, 3 степени, очень высокий риск ССО.

Пациенту было рекомендовано временно воздержаться от приема антибактериальных препаратов до получения результатов микробиологических исследований и назначена ингаляционная муколитическая терапия. Пациент консультирован офтальмологом: патологии сетчатки и зрительного нерва не выявлено. Проведена консультация кардиолога: острой кардиальной патологии не выявлено, обнаружены признаки вторичной артериальной гипертензии. При сохранении режима гемодиализа больному были отменены противотуберкулезные препараты. После этого отмечены нормализация АД и ЧСС, что вероятно было обусловлено уменьшением нагрузки на сердечно-сосудистую систему после отмены изониазида в дозе, превышающей рекомендованную для пациентов на гемодиализе (в соответствии с Renal Drug Handbook доза изониазида у больных на гемодиализе не может превышать 300 мг в сутки [12]).

24.01.2018 и 02.02.2018 г., т.е. через 2 недели, получены данные из лаборатории микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ»: выявлен рост НТМБ. При видовой идентификации выявлена M.avium (тест-система

(Hain Lifescience GenoType® Mycobacterium CM), 31.01.2018 г. получена антибиотикограмма. 05.02.2018 г. пациенту рекомендовано лечение согласно данным антибиотикограммы по схеме: этамбутол 1,2/сут, рифампицин 0,45/сут, моксифлоксацин 0,4/сут, протинамид 0,5/сут с повышением дозы до 0,75/сут при хорошей переносимости в комплексе с гепатопротекторной (фосфатидилхолина глицират), нейрометаболической (глицин, глутаминовая кислота) терапией на фоне постоянного приема препаратов железа, кальция и инъекций эритропоэтина. Антибактериальные препараты пациент принимал в соответствии с The Renal Drug Handbook 2019 [12] в дозах соответственно весу, после сеанса гемодиализа в диализные дни и в утренние часы в междиализные дни.

Через 2 недели на фоне терапии у пациента отмечено появление высыпаний на коже туловища и верхних конечностях, что было расценено как нежелательные явления (НЯ) легкой степени тяжести, связанные с приемом антибактериальных препаратов. Назначена антигистаминная терапия с положительным клиническим эффектом. Пациенту рекомендован дальнейший прием антибактериальных препаратов на фоне приема антигистаминных препаратов. Однако повысить дозу протинамида до рекомендованной (0,75 мг в сутки) не удалось в связи с диспепсическими явлениями в виде тошноты, снижения аппетита, рвоты.

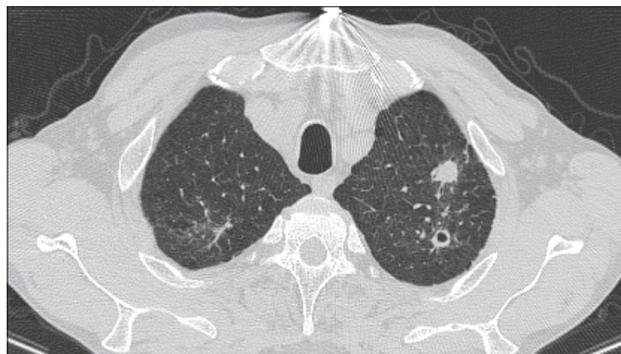
**В апреле 2018 года пациенту выполнено контрольное клиничко-рентгенологическое обследование:** в общем анализе крови отмечена нормализация количества тромбоцитов, сохранение анемии (108 г/л). 17.04.2018 г. выполнена контрольная КТ ОГК (рис. 2).

**При контрольной ЭКГ от 17.04.2018 г.:** было отмечено появление признаков гипертрофии левого желудочка, умеренных изменений миокарда верхнебоковой области левого желудочка.

**По данным ЭхоКГ от 19.04.2018 г.:** выявлена дилатация камер сердца, гипертрофия левого желудочка (1,3 см при норме 0,7-1,2), митральная регургитация 2-3 ст., трикуспидальная регургитация 3 ст. Фракция выброса – 61%. Среднее давление в легочной артерии – 21 мм рт.ст.

Пациент отмечал повышение цифр АД до 170-150/100-90 мм рт.ст., что в комплексе с полученными данными инструментальных исследований (дилатация камер сердца, гипертрофия левого желудочка) свидетельствовало о гипергидратации, что вероятно было связано с недостаточно эффективной фильтрацией во время сеансов гемодиализа, по поводу чего пациент дополнительно консультирован нефрологом и проведена коррекция режима гемодиализа.

Пациент продолжил лечение по схеме: этамбутол 1,2/сут, рифампицин 0,45/сут, моксифлоксацин 0,4/сут, протинамид 0,5/сут в комплексе с сопутствующей терапией.



**Рис. 2.** КТ ОГК пациента Е, от 17.04.2018 г. (через 2 мес. после коррекции терапии) отмечалось опорожнение одной (внизу) и заполнение другой каверны (вверху) в S1+2 левого легкого без изменения их размера

**Fig. 2.** Patient's E. Chest CT 17.04.2018 (in 2 month of therapy correction). Dynamic changes in chest CT of left S1-2 – compaction of the cavity (below) and emptying of the cavity (down) without changing the size



**Рис. 3.** КТ ОГК пациент Е. от 19.06.2018 г. незначительная положительная динамика в виде уменьшения перикавитарной инфильтрации S1-2 в левого легкого, уплотнение туберкулом с кальцинацией в центре (вверху)

**Fig. 3.** Patient's E. Chest CT 19.06.2018 a slight positive dynamics – a decrease in pericavitary infiltration in the S1-2 of the left lung, a further compaction of tuberculomas with central calcification (below)

**19.06.2018 г. Выполнено контрольное обследование:** анализы крови и ЭКГ – без динамики. 19.06.2018 г. выполнена контрольная КТ ОГК (рис. 3).

По данным неоднократного микробиологического исследования мокроты НТМБ и МБГ не были выявлены.

Несмотря на положительную динамику и отсутствие роста микобактериальной флоры в образцах мокроты, тактика дальнейшего ведения больного с приемом антибактериальных препаратов вызвала сомнения, отсутствовала возможность выполнения хирургического этапа лечения (резекция верхней доли левого легкого по поводу туберкулемы/кавитарной формы НТМ) в связи с высокой угрозой кровотечения на фоне уремии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

С учетом стойкого ацилирования и стабилизации процесса в легких обсуждался вопрос о тактике лечения основного заболевания. Пациент был впервые направлен в ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, где проведено дополнительное обследование, выполнены 3 инфузии иммуноглобулина человека неспецифического, и рекомендовано присоединение генно-инженерной биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом после согласования со специалистами ФГБНУ «ЦНИИТ».

Известно, что у больных, получающих ритуксимаб, инфекции респираторного тракта диагностируются в 10-20% наблюдений, инфекции чаще развиваются через 2-3 месяца от начала терапии. На фоне длительного лечения ритуксимабом частота инфекций не возрастает. Применение ритуксимаба сопровождается снижением концентрации гамма-глобулина, особенно при повторных введениях, но не доказано, что это ведет к учащению случаев серьезных инфекций [13, 14].

Неоднократно медицинская документация пациента была рассмотрена на врачебных комиссиях ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения, предположена возможность ко-инфекции (присоединении грибковой инвазии легких), и было рекомендовано выполнить диагностическую бронхоскопию для осмотра трахеобронхиального дерева и забора диагностического материала.

12.07.18 г. (через 6 месяцев после первого обращения пациента в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ») выполнена под местной анестезией бронхоскопия (БС) с БАЛ через В1+2 слева. Эндоскопическое заключение: двусторонний диффузный атрофический бронхит (вторичная форма). Обращала внимание бледность слизистой всех доступных осмотру бронхов 1-6 порядка справа и слева в белом свете, на фоне – местами усиленного, местами обедненного сосудистого рисунка с контактной кровоточивостью слизистой. Данные явления были расценены как следствие нарушения системной трофики тканей, анемии на фоне ХБП 5 ст.

При исследовании материала жидкости БАЛ – КУМ и ДНК МБТ/НГМБ не обнаружены при люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетическими методами. Выявлен рост плесневых грибов типа *Aspergillus* 100 КОЕ<sup>1</sup>/мл в жидкости БАЛ.

Согласно рекомендациям Британского Торакального Сообщества по проведению БС у взрослых пациентов при диагностике инвазивного аспергиллеза – материал БАЛ, при наличии подозрения на инвазивный аспергиллез, следует направить на микроскопическое исследование гифов грибов в мазках БАЛ и культуральное исследование для получения роста и идентификации грибов; исследование жидкости БАЛ на галактоманнан следует рас-

сматривать в качестве следующего этапа повышения диагностической эффективности для верификации грибковой инфекции (Grade C) [15]. В случае возможности проведения теста на галактоманнан жидкость БАЛ можно исследовать в качестве биообразца в связи с высокой чувствительностью и специфичностью теста и низким риском осложнений (0,7-3%) данного вида бронхоскопической диагностики, что позволяет избежать проведения эндобронхиальной биопсии или трансbronхиальной биопсии легкого (ТББЛ), связанных с высоким риском осложнений до 7-10% (Grade C).

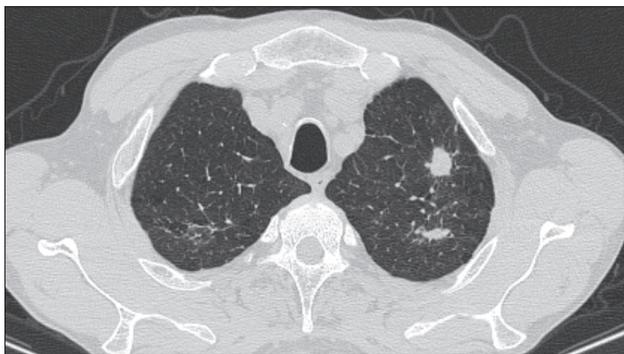
Согласно рекомендациям Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America (IDSA)) 2016 г., БС с БАЛ также рекомендована данным пациентам, если нет для этого противопоказаний (кровотечение, тяжелая гипоксемия) [16]. В связи с возможностью выполнить только культуральную идентификацию предполагаемой грибковой ко-инфекции биообразец БАЛ был отправлен на посев на грибы.

Таким образом, нельзя было исключить присоединение грибковой инвазивной инфекции легких на фоне иммунокомпрометированного состояния пациента, выраженной атрофии слизистой бронхов и наличия полостей распада в верхней доле левого легкого.

С учетом сохраняющейся диспепсии, потери в весе за период лечения – 6 кг (с 73 до 67 кг на момент обследования), и признаками белково-энергетической недостаточности, при оценке соотношения риска и пользы для здоровья было решено воздержаться от применения системных фунгицидов, несмотря на полученный рост грибов *Aspergillus* из материала БАЛ.

По согласованию с локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» принято решение об индивидуализированном подходе в лечении иммунокомпрометированного больного ХБП 5 ст., с присоединением инвазивного аспергиллеза верхней доли левого легкого – локальная терапия инвазивного аспергиллеза с эндобронхиальным введением в локальный бронх, дренирующий полости распада синтетического триазола (вориконазола) в дозе 100 мг однократно. Пациент подписал Информированное Согласие на проведение БС с эндобронхиальным введением лекарственных средств и под наблюдением врача-реаниматолога при бронхоскопии под местной анестезией эндобронхиально был введен раствор вориконазола в В1+2 слева.

Процедуру эндобронхиального введения вориконазола через катетер в В1+2 слева 31.07.2018 г. пациент перенес удовлетворительно. После процедуры отмечал кратковременную лихорадку, что является ранее описанным НЯ согласно Инструкции о медицинском применении лекарственного препарата<sup>1</sup>, однако в целом состояние пациента оставалось стабильным.



**Рис. 4.** КТ ОГК пациент Е. от 08.11.2018 г. отмечена стабилизация процесса в легких, сохранение фокусов и очагов верхней доли левого легкого с частичной кальцинацией

**Fig. 4.** Patient's E. Chest CT 08.01.2018 A stabilization of the changes in the lungs, the preservation of foci and 2 solid pulmonary nodules with partial calcification of the upper lobe of the left lung

В связи с выраженными диспепсическими расстройствами, сохраняющимися несмотря на прокинетиическую и пробиотическую терапию с 28.08.2018 г. в схеме лечения пациента отменен протиионамид и терапия продолжалась тремя препаратами: рифампицин, моксифлоксацин, этамбутол на фоне приема кетостерила (4 капсулы 3 раза в день), рибофлавина, нутритивной поддержки.

В ноябре 2018 года пациенту выполнено контрольное обследование, в т. ч. КТ ОГК (рис. 4), при которой отмечена положительная динамика. Однако в анализе крови была выявлена тромбоцитопения –  $122 \times 10^9/\text{л}$ .

С учетом стабилизации состояния пациента по респираторному заболеванию, отсутствию явных показаний к продолжению антибактериальной терапии и угрозы прогрессирования основного заболевания по решению совместного консилиума ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой и консилиума ведущих специалистов ФГБНУ «ЦНИИТ» пациенту с 13.11.2018 г. начата генно-инженерная биологическая анти-В-клеточная терапия ритуксимабом 500 мг в/в 1 раз в неделю с премедикацией метилпреднизолоном 500 мг в/в и хлоропираминем 1,0 в/в на фоне постоянного приема преднизолона внутрь 10 мг в сутки. На фоне комплексной терапии у пациента отмечалась положительная динамика в виде улучшения показателей клинического и биохимического анализов крови: число тромбоцитов возросло до  $169 \times 10^9/\text{л}$ , уровень мочевины снизился до 16,9 ммоль/л.

Пациент продолжил прием иммуносупрессивной терапии, в марте 2019 года (через 13 месяцев) была отменена антибактериальная терапия и больной отметил дальнейшее улучшение самочувствия в виде возрастания толерантности к физическим нагрузкам, улучшения аппетита, прибавки веса. В анализах крови также выявлена положительная динамика в виде повышения уровня гемоглобина до 121 г/л и числа тромбоцитов до  $195 \times 10^9/\text{л}$ . При контроль-



**Рис. 5.** КТ ОГК пациента Е. от 09.07.2019 г. сохранение плотных фокусов в левом легком, мелкие бронхоэктазы

**Fig. 5.** Patient's E. Chest CT 09.07.2019 (in 1,5 year from 1<sup>st</sup> CT) the preservation of solid foci and SPN in the S1+2 of left lung, small bronchiectasis

ной КТ ОГК от 09.07.2019 г. – стабилизация картины КТ ОГК (рис. 5).

Пациент продолжает находиться под наблюдением специалистов ФГБНУ «ЦНИИТ» с регулярным выполнением клинического, рентгенологического и микробиологического обследования.

### Обсуждение

Представленный случай демонстрирует не только сложности дифференциальной диагностики изменений в легких, но и пошаговый подбор индивидуальной программы лечения пациента АНЦА-ассоциированным васкулитом с сочетанным поражением легких на гемодиализе. Поражения легких в виде инфильтратов, узлов, полостей распада, диффузного альвеолярного повреждения, интерстициального фиброза, плевритов встречаются у 50-90% больных системными васкулитами. Иммуносупрессивная терапия показана всем больным с АНЦА-ассоциированным васкулитом, радикально улучшая прогноз течения заболевания. На первом месте среди причин смерти у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом остаются инфекционные осложнения. Присоединение инфекций, в том числе и респираторных обусловлено множеством факторов: применение иммуносупрессивных препаратов, нарушение функции почек, влияющие на все метаболические процессы и как следствие, изменение как клеточного, так и гуморального иммунитета, образование очагов деструкции в легочной паренхиме. Активизация туберкулезной инфекции, присоединение бактериальной, вирусной и грибковой инфекции часто сопровождают больных, страдающих АНЦА-ассоциированным васкулитом. Сложность своевременной диагностики инфекционных поражений легких у таких пациентов заключается в сходстве клинико-рентгенологической картины проявлений некоторых инфекций, таких как туберкулез, аспергиллез, микобактериоз и др., и измене-

ний легочной ткани, вызванных непосредственно васкулитом.

В данном случае изначально с 2013 года у больного было заподозрено наличие респираторной инфекции. Однако нехарактерным был тот факт, что больному не проводили соответствующее обследование у ревматолога с целью определения патогномичных симптомов поражения органов-мишеней при васкулите, серологические исследования. Таким образом, только в ФГБНУ «ЦНИИТ» было заподозрено присоединение нетипичной микробной флоры, наличие характерного для АНЦА-ассоциированного васкулита поражения легких. Основная проблема дифференциальной диагностики у данного больного состояла в определении этиологии сохраняющейся полости деструкции на фоне адекватной длительной антибактериальной терапии микобактериоза. Однако своевременное выполнение бронхоскопии с БАЛ и последующим его бактериологическим исследованием позволило разработать дальнейший индивидуальный план лечения присоединившейся грибковой инфекции.

Согласно Рекомендациям по лечению инвазивного аспергиллеза, разработанным IDSA 2016 г. [16] в качестве первоначальной терапии в лечении трахеобронхиального аспергиллеза рекомендованы синтетические триазолы – вориконазол (степени доказательности В-II). В пункте 46 рекомендаций IDSA 2016 отмечено, что при выявлении трахеобронхиального аспергиллеза в виде носительства не требуется противогрибкового лечения, за исключением пациентов с выраженной клинической симптоматикой или иммунодефицитным состоянием. Лечение включает бронхоскопическую аспирацию секрета из заинтересованных бронхов. Активные формы синтетических триазолов рекомендуются пациентам с ослабленным иммунитетом, у которых невозможно устранить вероятность ко-инфекции аспергилами. Вориконазол активно всасывается после перорального и внутривенного введения и обладает широким распределением в тканях, в т. ч. и легочной, проявляя нелинейную фармакокинетику. Учитывая фармакокинетические свойства вориконазола (не требует коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции почек среднетяжелой и тяжелой степени при сохранении нормального веса пациента >40 кг, вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин и при 4-часовом сеансе не происходит удаления значительной части вориконазола, что также не требует коррекции дозы, отсутствие совместного приема рифабутина), а также рекомендациям IDSA применение однократной дозы препарата 100 мг при эндобронхиальном введении (минимальная однократная терапевтическая доза) у данного пациента не было сопряжено с высоким риском развития НЯ<sup>1</sup> по показателю риск/польза.

После стабилизации инфекционного процесса стало возможным рассмотрение вопроса о назна-

чении адекватной иммуносупрессивной терапии АНЦА-ассоциированного васкулита, которая была развернута в соответствии с национальными рекомендациями и с учетом противопоказаний к назначению циклофосфана. Динамика лабораторных показателей и состояние больного отражали результат успешного взаимодействия врачей разных специальностей – ревматолога, нефролога, фтизиатра, эндоскописта, пульмонолога.

## Заключение

Данный клинический случай наглядно иллюстрирует сложность дифференциальной диагностики изменений в легких у больного с тяжелой системной патологией, трудности в лечении инфекционных осложнений, в т.ч. микобактериоза и инвазивного аспергиллеза легких на фоне вторичного иммунодефицита, что требует мультидисциплинарного подхода специалистов разных направлений: фтизиатра, пульмонолога, нефролога, ревматолога, эндоскописта, кардиолога и т.д., глубоких знаний аспектов клинической фармакологии назначения различных лекарственных препаратов (в том числе и антибактериального спектра: противотуберкулезных, противогрибковых препаратов) с учетом особенностей фармакокинетики у пациентов данной когорты – ХБП 5 ст., получающих лечение программным гемодиализом.

<sup>1</sup> <https://bz.medvestnik.ru/classify/mnn/Vorikonazol.html>

*Никто из авторов не имеет конфликтов интересов*

*Authors declare no conflicts of interests*

## Список литературы

1. Шмелев Е. И., Ковалевская М. Н., Эргешов А.Э. и др. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: состояние проблемы. Практическая пульмонология. 2016; 3: 37-42.  
*Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Ergeshov A.E. et al. Mycobacteriosis in the practice of a pulmonologist: state of the problem. Practical pulmonology. 2016; 3: p. 37-42. (Transl. from Russian)*
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Раннее выявление хронической болезни почек: маркер преемственности в лечении пациентов, влияние на выживаемость и кардиоваскулярную летальность больных на диализе. Российский медицинский журнал. 2014. 1:12-17.  
*Bikbov B.T., Tomilina N.A. Early detection of chronic kidney disease: a marker of continuity in the treatment of patients, the effect on the survival and cardiovascular mortality of patients on dialysis. Russian medical journal. 2014. 1: 12-17 (Transl. from Russian).*
3. Томилина Н. А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г.

и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ. 2017;19 (4): 2-94.

Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregodova N.G. et al. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010-2015. Report on the data of the All-Russian Register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. Nephrology and dialysis. 2017. 19 (4):2-94. (Transl. from Russian).

4. Гордеева О. М., Карпина Н. А. Диагностика туберкулеза у больных с терминальной стадией хронической болезни почек. Врач. 2020; 31 (2): 23-29.

Gordeeva O.M., Karpina N.L. Diagnosis of tuberculosis in patients with end-stage chronic kidney disease. Doctor. 2020; 31 (2): 23-29 (Transl. from Russian).

5. Neirynek N., Vanholder R., Schepers E. et al. An update on uremic toxins. Int Urol Nephrol. 2013; 45: 139-150.

6. Fournier A., Birmele B., Francois M. et al. Factors associated with albumin loss in post-dilution hemodiafiltration. Int J Artif Organs. 2015; 38: 76-82.

7. Gayraud N., Ficheux A., Duranton F. et al. Correction: Consequences of increasing convection onto patient care and protein removal in hemodialysis. PLoS One. 2018; 13 (1)

8. Anders H.J., Andersen K., Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut and abnormal immunity in kidney disease. Kidney Int. 2013; 83:1010-1016.

9. Stubbs J.R., Idiculla A., Slusser J. et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. J Am Soc Nephrol.2010; 21: 353-361.

10. Sakina B. Naqvi and Allan J. Collins. Infectious Complications in Chronic Kidney Disease. Advances in Chronic Kidney Disease. 2006; 13 (3): 199-204.

11. Bertrand L. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. Kidney International. 2005; 67: 2508-2519.

12. Ashley C. and Dunleavy A. The Renal Drug Handbook. 5th Edition.2019; 1- 1109.

13. Stabler S., Giovannelli J., Launay D., et al. Serious infectious events and immunoglobulin replacement therapy in patients with autoimmune diseases receiving rituximab: a retrospective cohort study, Clinical Infectious Diseases. 2020: ciaa127.

14. Бекетова Т. В., Александрова Е. Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология.2014; 52 (2): 147-158.

Beketova T.V., Aleksandrova E. N., Novoselova T.M. et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian register NORMA). Rheumatology Science and practice.2014; 52(2):147-158. (Transl. from Russian).

15. Du Rand I.A. et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults Thorax.2013; 68: 1-44.

16. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2016; 63 (4): 1-60

Дата получения статьи: 20.07.2020

Дата принятия к печати: 08.10.2020

Submitted: 20.07.2020

Accepted: 08.10.2020