

Для плоскоклеточного рака гортани обычно характерен более короткий анамнез заболевания, редко более 6 месяцев. В клинической картине преобладают локорегионарные проявления. Типично постепенное присоединение новых местных симптомов: дискомфорт в горле — боль — затруднение глотания — оталгия — лимфаденопатия. Гематогенные метастазы, как правило, поражают легкие, исключительно редко — кожу и мягкие ткани. Описанное клиническое поведение опухоли более характерно для мелкоклеточного рака легкого [7, 9].

Внешний вид характерной плоскоклеточной карциномы характеризуется неправильной формой, белесовато-розовым цветом, неровной мелкозернистой поверхностью (рисунок 2). Нейроэндокринные опухоли имеют более правильную форму, синюшный цвет без белесого оттенка. Поверхность этого новообразования более гладкая, отличается по фактуре от плоскоклеточного рака.

#### **Заключение**

Хондросаркома и нейроэндокринные опухоли гортани являются нетипичными новообразованиями для данной локализации. Их ди-

агностика затруднена в связи с особенностями клинического течения, а также недостаточной освещенностью данной патологии в отечественной научной литературе.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Management of Rare Adult Tumors / Editors: Yazid Belkacémi [et al.]. — New-York: Springer, 2009. — P. 600.
2. Оториноларингология: Национальное руководство / под общ. ред. В. Т. Пальчуна. — М.: Геотар-Медиа, 2009. — С. 1016.
3. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. — М.: Медицина, 2000. — С. 126–141.
4. Shah, J. P. Treatment of cancer of the head and neck / J. P. Shah, W. Lydian // Cancer J. Clinicians. — 1995. — Vol. 45 (6). — P. 352–364.
5. Chondrosarcoma of the arytenoids- a rare laryngeal malignancy / S. Ghatak [et al.] // Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. — 2008. — Vol. 60, № 4. — P. 376–378.
6. Chondrosarcoma of the Larynx: A Clinicopathologic Study of 111 Cases With a Review of the Literature / Th. Lester, G. Francis // American Journal of Surgical Pathology. — 2002. — Vol. 26, № 6. — P. 836–851.
7. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview / A. Ferlito [et al.] // Head and Neck. — 2009. — Vol. 31, № 12. — P. 1634–1646.
8. Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx / J. S. Lewis [et al.] // The Laryngoscope. — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 1187–1193.
9. Small-cell neuroendocrine tumor of larynx: A rare presentation / M. Dhingra [et al.] // Indian Journal of Pathology and Microbiology. — 2008. — Vol. 51, № 1. — P. 63–64.

Поступила 16.05.2014

УДК 616.5-002.72

### **ПЕРВИЧНЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ КОЖИ**

**Г. В. Драгун, С. А. Сохар, О. А. Бондарева, Л. Н. Рубанов**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер  
Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

В статье рассматриваются вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза аспергиллеза, клинические проявления заболевания на коже. Описан случай аспергиллеза кожи у женщины 56 лет на фоне термического ожога.

Ключевые слова: аспергиллез, микозы, амфотерецин В.

### **PRIMARY INVASIVE ASPERGILLOSIS OF THE SKIN**

**G. V. Dragun, S. A. Sohar, O. A. Bondareva, L. N. Rubanov**

**Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Dermatovenerologic Clinic  
Republican Research Centre for Radiation Medicine  
and Human Ecology, Gomel**

This article considers the etiology, epidemiology, pathogenesis of aspergillosis, clinical manifestations of the disease on the skin. A clinical case of aspergillosis of the skin in a 56-year woman associated with a thermal burn has been described.

Key words: aspergillosis, mycoses, amphotericin B.

#### **Введение**

Аспергиллез — группа инфекционных заболеваний, обусловленных грибами рода *Aspergillus* [2].

Первое описание болезней человека, вызываемых грибами рода *Aspergillus*, было опублико-

вано в середине XVIII в. В течение следующих 100 лет были выявлены почти все формы аспергиллеза у человека, а аллергия и манифестация сапрофитных аспергиллов были распознаны как основные причины заболевания у людей [4].

Из 200 изученных видов аспергилл 20 видов при снижении иммунитета вызывают аспергиллез [1]. Главным возбудителем всех форм аспергиллеза является *A. fumigatus*. Ему принадлежит 90 % этиологии. На втором месте, как правило, стоит *A. flavus*. Далее располагаются *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* и другие виды [2].

Аспергиллы имеют септированный, ветвящийся мицелий. Размножаются в основном бесполым путем, образуя конидии черного, зеленого, желтого или белого цветов. Конидии отходят от одного или двух рядов клеток — стеригум (метул, фиалид), находящихся на вздутии споронесущей гифы (конидиеносца). В пораженной ткани обнаруживается септированный мицелий. На среде Сабуро, сусло-агаре при температуре 24 °С, через 3–4 сут. вырастают белые, пушистые колонии, которые затем темнеют [1]. Аспергиллы строгие аэробы, термотолерантные грибы, способны расти при 40 °С и более высоких температурах [2].

Среди факторов патогенности аспергилл выделяют инвазивный рост, способность выживать во внутренней среде человека и наличие ферментов — протеиназ, в частности, кератиназы и эластазы. Многие виды *Aspergillus* выделяют экзотоксины. Попадание спор *Aspergillus* на слизистые дыхательных путей, кожу не приводит к разрушению тканей. Прорастание спор контролируется макрофагами, и локальная недостаточность их функции способствует инвазии аспергилл. В части случаев инвазивного аспергиллеза наступает гематогенная диссеминация — в головной мозг, почки, сердце, кости и другие органы [2].

Все аспергиллы — космополиты, сапрофиты, обитающие в почве, окружающем воздухе, в домашней и строительной пыли. Заболевание распространено повсеместно. Механизм инфицирования аэрогенный, споры гриба попадают на слизистые дыхательных путей. Гораздо реже заражение происходит в результате травматической имплантации возбудителя, в том числе и при инфицировании мест инъекций, при хирургических вмешательствах. Внутрибольничные вспышки аспергиллеза возникают, как правило, там, где рядом с больницей или внутри нее проводятся строительные работы, во время которых вместе со строительной пылью в воздух высвобождается огромное количество спор. Описаны внутрибольничные вспышки, причиной которых было загрязнение аспергиллами систем вентиляции, кондиционеров. С грибами рода *Aspergillus* встречаются чаще люди следующих профессий: сельскохозяйственные рабочие, птицеводы, строители, мусорщики, работники ткацких фабрик, ферментных производств [2].

Наиболее тяжелый аспергиллез возникает на фоне глубокой гранулоцитопении и функционального дефекта фагоцитов из-за системного применения больших доз кортикостероидов. Кроме того, наиболее значима грибковая инфекция у пациентов с гематологическими новообразованиями, апластической анемией, пересаженными внутренними органами, а также развернутой стадией ВИЧ-инфекции [3].

Классификация аспергиллеза помещена в раздел МКБ-10 В44 с подразделами, соответствующими клиническим формам (таблица 1) [2].

Таблица 1 — Классификация аспергиллеза по МКБ-10

Код	Нозология	Клинические формы
В44	Аспергиллез	
В44.0	Инвазивный легочный	Все формы инвазивного аспергиллеза легких
В44.1	Другие формы легочного аспергиллеза	Аспергиллема легких и АБЛА
В44.2	Тонзиллярный	Поражение придаточных пазух носа
В44.7	Диссеминированный	Все формы диссеминированного аспергиллеза
В44.8	Другие виды	Первичный инвазивный аспергиллез кожи
В44.9	Неуточненный	Аспергиллез без точного указания формы и локализации

Кожа — характерная локализация поражения при диссеминированном аспергиллезе. Очаги представлены папулами, бляшками с четкими краями, которые со временем превращаются в пустулы, изъязвляются в центре и покрываются черным некротическим струпом. Кроме того, могут встречаться подкожные абсцессы и гранулемы [2].

Аспергиллез кожи может быть первичным, вследствие загрязнения раны или места инъекции, ожоговой поверхности, может осложнять катетеризацию сосудов. Описан аспергиллез кожи как осложнение хронической пиодермии. Для первичного аспергиллеза характерны эри-

тематозные узлы с некротическим изъязвлением в центре. Описаны также подкожные гранулемы и абсцессы, пустулы, вегетации [2]. Приводим описание клинического наблюдения.

#### Случай из практики

Пациентка 1956 г.р. поступила в ЦРБ с термическими ожогами вследствие взрыва газового баллона. Спустя сутки была доставлена в ожоговое отделение ГКБ № 1 (рисунки 1, 2). На 5-е сутки пребывания в ожоговом отделении под повязками, на поверхности ожоговых ран были отмечены очаги черного цвета. На 6-е сутки подобные высыпания появились

и на участках здоровой кожи. На 7-е сутки пациентка умерла.

Основной диагноз:

1) Ожоговая болезнь. Термический ожог пламенем 3, 4 степени / 50 % головы, ягодиц, верхних и нижних конечностей. Ожоговый шок 2–3 степени. Термоингаляционная травма, ожог верхних дыхательных путей. Баротравма.

2) Закрытая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, острый период. Перелом теменной кости справа.

Осложнения: Полиорганная недостаточность. Сепсис. Двусторонний фибринозно-язвенный эндобронхит 2 степени воспаления. Отек головного мозга.

*Дерматологический статус*

Процесс носит распространенный характер. Наблюдается склонность высыпаний к группировке, слиянию, расположение ближе к региональному.

На коже лица (рисунок 3), верхних и нижних конечностей (рисунки 4, 5) определяются очаги черного цвета, округлой и неправильной формы, с бархатистой поверхностью, некоторые из них с валиком по периферии.



Рисунок 1 — На 3-й день пребывания в ожоговом отделении



Рисунок 2 — Ожоги 2–3 степени



Рисунок 3 — Микотическое поражение кожи лица



Рисунок 4 — Очаги черно-серого цвета с бархатистой поверхностью на предплечье



Рисунок 5 — Поражение нижних конечностей

Обследования:

Общий анализ крови: лейкопения (абсолютная лимфопения), тромбоцитопения, палочкоядерный сдвиг влево.

ОАК 04.09.2012 г.: Нb — 131 г/л, Ег —  $3,68 \times 10^{12}/л$ , L —  $3,6 \times 10^9/л$ , Тр —  $80 \times 10^9/л$ , СОЭ — 12 мм/ч, Э — 1, П — 21, С — 68, Л — 6, М — 4.

ОАМ 04.09.2012 г.: цвет — с/ж, кислая, уд. вес — 1015, сахар — отр., белок — отр, лейкоц. — 1–2, эр. — 8–10 в п/з.

БАК 29.08.2012 г.: о. белок — 52,4 г/л, мочевины — 3,2 ммоль/л, АсАТ — 32 Ед/л, АлАТ — 52 Ед/л, К — 4,4 ммоль/л, Na — 151 ммоль/л, Cl — 117 ммоль/л.

Сахар 29.08.2012 г. — 4,2 ммоль/л. Сахар 04.09.2012 г. — 7,1 ммоль/л.

Культуральное исследование: цвет колонии (среда Сабуро, + 28 °С) на 2–3-и сутки —

белые, на 4-е сутки — бело-желтые, на 5-е сутки — лимонно-желтые, на 6-е сутки — желто-оливкового цвета. Быстрорастущие, поверхность шерстисто-кочковатая, глубина 2–3 мм. Обратная сторона колоний — светло-желтая, экссудат не выделяют (рисунки 6–9).

Микроморфология: гифы септированные, бесцветные. Конидиальные головки округлые. На молодых конидиальных головках цепочки конидий располагаются преимущественно на верхней части, затем фиалиды с конидиями покрывают всю конидиальную головку, расходясь радиально. Конидиеносцы шероховатые, бесцветные. Конидии шаровидные, гладкие (рисунки 10–13).

Закключение (на основании культурального и микроскопического исследований): идентифицирована грибом *A. flavus*.



**Рисунок 6 — Рост колонии на 2-е сутки (белого цвета)**



**Рисунок 7 — Рост колонии на 4-е сутки (бело-желтые)**



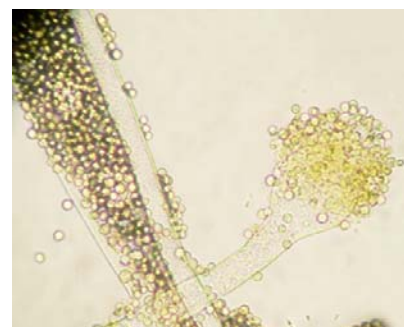
**Рисунок 8 — Рост колоний на 5-е сутки (лимонные)**



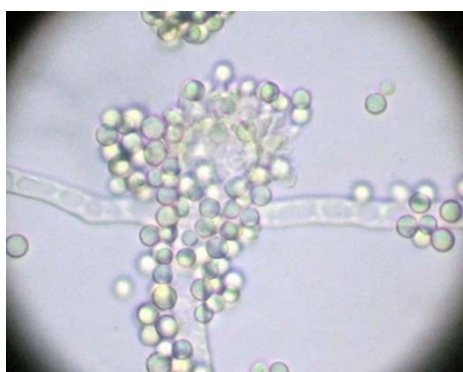
**Рисунок 9 — Рост колоний на 6-е сутки (оливковые)**



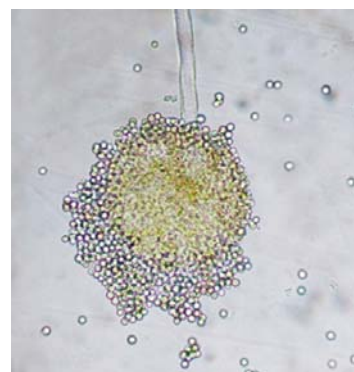
**Рисунок 10 — Конидиеносцы с конидиальными головками и конидиями (×100)**



**Рисунок 11 — Молодая конидиальная головка с конидиями (×400)**



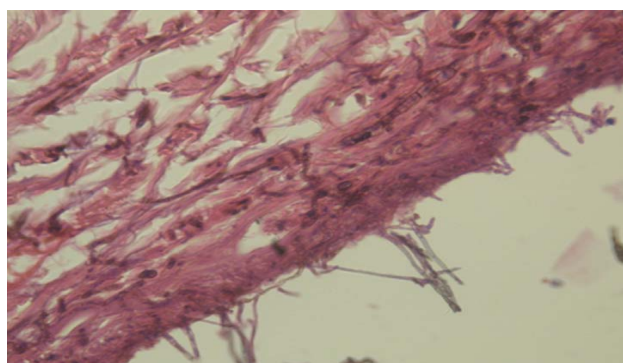
**Рисунок 12 — Молодая конидиальная головка, фиалиды и конидии (×400)**



**Рисунок 13 — Конидиальная головка (×400)**

Патогистологическое исследование: биопсия кожно-подкожного лоскута правой голеностопной области (морфологическое исследование кожи про-

водилось посмертно). Заключение: некроз эпидермиса и собственно кожи с лейкоцитарным валом на границе. Грибковое поражение (рисунок 14).



**Рисунок 14 — В эпидермисе определяются нити мицелия. Окраска гематоксилином и эозином (×400)**



Проведена макроскопическая диагностика внутренних органов.

На основании анамнеза, клиники, данных лабораторного, патогистологического и патологоанатомического исследований выставлен диагноз: «Первичный инвазивный аспергиллез кожи на фоне острого иммунодефицита».

#### **Лабораторная диагностика, лечение, профилактика аспергиллеза**

Материалом для лабораторного исследования при аспергиллезе служат: при легочном — мокрота, смывы с бронхов; при диссеминированных поражениях — кровь, биоптаты, моча и спинномозговая жидкость. Можно использовать смывы из пазух носа, соскобы с пораженной кожи. Выделенный в культуре грибок, принадлежащий к роду *Aspergillus*, не всегда означает лабораторное подтверждение диагноза аспергиллеза, поскольку грибы рода *Aspergillus* являются самыми распространенными контаминантами. В диагностике инвазивных и диссеминированных форм аспергиллеза используют тест на обнаружение растворимого галактоманнового антигена клеточной стенки *Aspergillus* при

помощи латекс-агглютинации или ИФА [2]. Используют ПЦР-диагностику, чувствительность которой составляет 67 %, а специфичность превышает 94 % [3].

В специфической терапии аспергиллеза используются системные антимикотики: амфотерецин В внутривенно по 1,0 мг/кг 4 раза в сут., в течение 2–4 нед., с последующим назначением итраконазола по 200 мг 2 раз в сут., до 6 мес. Также применяют каспофунгин по 50 мг 4 раза в сутки, 1-й день — 70 мг и вориконазол внутривенно по 4 мг/кг 2 раза в сут., 1-й день — 6 мг/кг.

Большое рандомизированное клиническое сравнительное испытание вориконазола и амфотерецина В продемонстрировало более высокую частоту ответа на терапию, улучшение выживаемости и меньшее количество побочных эффектов у пациентов, получающих вориконазол. Помимо системной противогрибковой терапии лечение многих форм аспергиллеза требует хирургического вмешательства, а инфекции на фоне иммунодефицита — иммунореабилитации [2, 3, 5].

Методы профилактики аспергиллеза представлена в таблице 2 [3].

Таблица 2 — Методы профилактики аспергиллеза

Рутинный анализ воздуха инженерными службами больницы и инфекционный контроль
Перемещение иммунокомпроментированных пациентов с этажей, приближенных к возможным источникам заражения
Изоляция помещений напольно-потолочными пластиковыми или железобетонными барьерами
Прямое сообщение персонала и посетителей для предотвращения попадания пыли в палаты
Предупреждение попадания нефльтрованного воздуха через лифт, окна или двери
Обеспечение надлежащего функционирования системы вентиляции, в том числе присутствие воздушного фильтра, поддержание скорости воздухообмена
Изоляция технических помещений больницы от остальных, по возможности — создание в тех. помещениях пониженного давления воздуха
Установка пылевых воздушных фильтров в палаты для пациентов с длительной нейтропенией
Создание вакуума в полостях над искусственным потолком и в воздушных каналах
Очищение технических помещений и новых палат, деконтаминация медь-8-хинолинолатом
Антимикотическая профилактика инвазивного аспергиллеза у пациентов с глубокой нейтропенией и после пересадки костного мозга: амфотерицин В интраназально, в виде аэрозоля и внутривенно или итраконазол внутрь

#### **Заключение**

Представленный случай первичного аспергиллеза кожи является редким. Особенностью данного клинического наблюдения явилось быстрое, агрессивное течение заболевания. По нашему мнению, инфицирование могло произойти в результате попадания спор гриба из строительной пыли, во время взрыва газового баллона на поврежденные участки кожи, а также внутрибольничное инфицирование, так как ожоговое отделение находится в старом здании, где периодически проводятся ремонтные работы и система вентиляции несовершенна. Приведенное наблюдение свидетельствует о необходимости

повышения уровня знаний у дерматологов и врачей других специальностей.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Караулов, А. В. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи / А. В. Караулов, С. А. Быков, А. С. Быков. — М.: БИНОМ, 2012. — 221 с.
2. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции: рук-во для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. — М.: БИНОМ, 2004. — С. 319–349.
3. Кэрл, А. Атлас грибковых заболеваний / А. Кэрл, Д. Кауфман, Л. Манделла. — М.: БИНОМ, 2010. — С. 134–157.
4. Rippon, J. W. Aspergillosis. In Medical Mycology: The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes / J. W. Rippon. — Philadelphia: WB Saunders & Co. — 1988. — P. 618–650.
5. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis / R. Herbrecht [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — № 34 (7). — P. 408–441.