

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 — 80×10^9 /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)

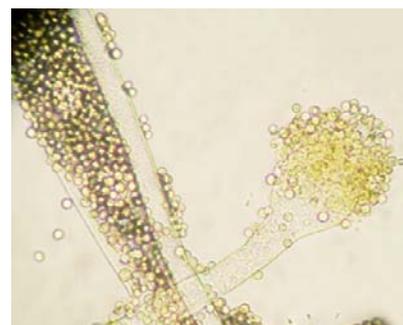


Рисунок 11 — Молодая конидиальная головка с конидиями (×400)



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

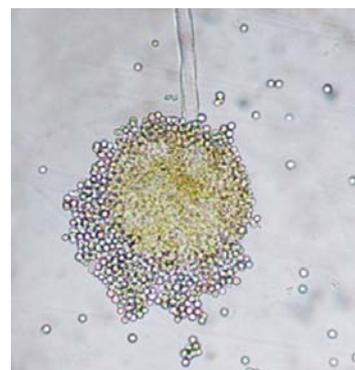


Рисунок 13 — Конидиальная головка (×400)

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).

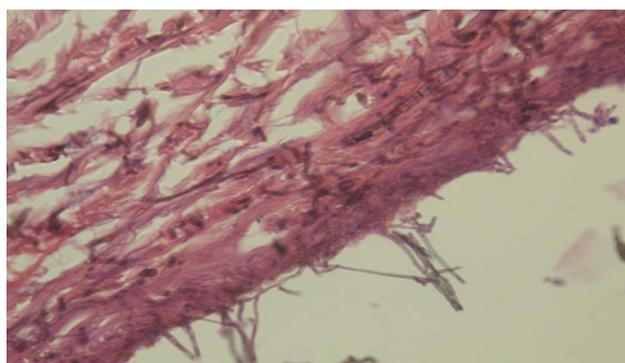


Рисунок 14 — В эпидермисе определяются нити мицелия. Окраска гематоксилином и эозином (×400)

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.