

## АСПЕРГИЛЛЁЗ В ПРАКТИКЕ ПАТОМОРФОЛОГА

**Роша Л.Г. (врач-патологоанатом,  
ассистент кафедры патоморфологии)\*,  
Литвиненко М.В. (врач-патологоанатом,  
ассистент кафедры патоморфологии,)**

Одесский Государственный медицинский  
университет, Одесское областное  
патологоанатомическое бюро, Украина

© Роша Л.Г., Литвиненко М.В., 2009

*В статье представлены четыре случая аспергиллёза различных локализаций и форм на примере прижизненного исследования материала от двух больных и двух аутопсий. При гистологическом исследовании биопсийного материала выявили неинвазивный аспергиллёз полости матки с морфологической картиной специфического гранулематозного воспаления. Аутопсийными исследованиями подтвержден инвазивный аспергиллез при наличии вторичного иммунодефицита. Обязательное исследование биопсийного и послеоперационного биопсийного материалов даёт возможность выявить аспергиллёз на ранних этапах, что является залогом благоприятного исхода заболевания.*

**Ключевые слова:** аспергиллёз, диагностика, иммунодефицит, микоз

## THE ASPERGILLOSIS IN PATHOMORPHOLOGIST'S PRACTICE

**Rosha L.G. (physician-pathologist,  
assistant of pathomorphology chair),  
Lytvynenko M.V. (physician-pathologist,  
assistant of pathomorphology chair)**

Odessa State Medical University, Odessa Regional Office  
for Autopsy, Ukraina

© Rosha L.G., Lytvynenko M.V., 2009

*At the example of study of the material of two patients made during their life and two autopsies four cases of aspergillosis of different locations and forms were investigated. Histological study of biopsy material revealed a non-invasive aspergillosis of uterine cavity with the morphological picture of the specific granulomatous inflammation. Autopsy studies illustrate invasive aspergillosis in the presence of secondary immunodeficiency. Mandatory study of biopsy and post-operative biopsy material makes it possible to identify aspergillosis in the early stages, that is the key to a favorable outcome.*

**Key words:** aspergillosis, diagnostics, immunodeficiency, mycoses

В эпоху распространенного иммунодефицита (как правило, вторичного – экологического, ятрогенного, инфекционного), кризисного состояния экономики многих стран, социальной незащищенности части населения всё большую актуальность приобретает проблема микозов. Мицелиальные грибы, в первую очередь, из рода *Aspergillus*, вызывают микозы, протекающие наиболее тяжело и, по данным научной литературы, в 40–100% случаев оканчивающиеся летально [1]. Наиболее высокую частоту летальных исходов отмечают при инвазивном аспергиллезе [2]. Трудности идентификации возбудителя обусловлены тем, что при рутинном морфологическом исследовании гифы *Aspergillus* слабо окрашены, а при выраженных дистрофических изменениях или наличии погибших фрагментов мицелий может не воспринимать красители [3]. Для верификации микоза необходимо дополнительное гистохимическое окрашивание препаратов по методу Шабадша, Гомори-Грокота, серебрение по Футу. Чувствительность методов повышают окрашивание с уротропином серебра, PAS-реакция [3].

*Aspergillus* вызывают широкий спектр проявлений от транзиторных аллергических состояний, не улавливаемых клинически и рентгенологически, до тяжелейших, нередко летальных заболеваний [4].

Аспергиллез развивается у больных с выраженным иммунодефицитом, сопровождающимся нейтропенией. В группу риска входят больные с гемобластозами, ВИЧ-инфицированные, пациенты подвергшиеся трансплантации органов [4]. По данным научной литературы, аспергиллез в большинстве случаев развивается у больных с низким уровнем CD4 клеток, но описаны и редкие случаи развития аспергиллеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции [5]. Ангиоинвазивный процесс обусловлен проникновением гифов в сосуды, развитием тромбозов и инфарктов, осложняется профузными кровотечениями, гематогенным распространением по другим органам [4].

Среди факторов патогенности аспергиллов выделяют инвазивный рост, способность выживать во внутренней среде человека и наличие ферментов-протеиназ, в частности – кератиназ и эластазы, способной разрушать эластические волокна. *Aspergillus* spp. растут очень быстро, их колонии созревают за 3–4 сут. Характерным для всего рода *Aspergillus* является конидиальная головка [6]. Многие виды *Aspergillus* являются токсигенными, выделяя экзотоксины. Диссеминация может возникнуть не только из очагов в лёгких, но и при травматической имплантации возбудителя, при оперативных вмешательствах. Прорастание спор контролируется макрофагами, и локальная недостаточность их функции даёт возможность к колонизации слизистой оболочки. При достаточном числе нейтрофилов проникшие грибы рода *Aspergillus* могут колонизировать без инвазии поверхности изменённых в результате предшествовавшего патологического процесса

\* Контактное лицо: Литвиненко М.В.  
Тел.: 0667545526

тканей. Данный феномен некоторыми морфологами трактуется как полостной микоз [6].

Материалом для исследования служат соскобы, биоптаты, послеоперационный материал.

**Цель работы** — привлечь внимание патоморфологов, клинических врачей различных специальностей к вопросам диагностики и лечения больных микозами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приводим клинические случаи из практики. Мы проанализировали истории болезни четырех больных (два случая прижизненной диагностики, две аутопсии), провели гистологическое исследование аутопсийного и биопсийного материалов, полученного при первичных и повторных фракционных выскабливаниях матки (ФВМ). Кусочки органов, биоптаты, фрагменты тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине, далее обрабатывали согласно общепринятой методике, заливали в парафин. На санном микротоме получали срезы толщиной 5–7 мкм, которые помещали на стекла и окрашивали. Для обзорной микроскопии использовали окрашивание гематоксилином-эозином, для подтверждения диагноза срезы окрашивали дополнительными гистохимическими методиками – по Шабадашу, серебрением по Футу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больная Г., 1961 г.р., проживающая в г. Одессе, обратилась за медицинской помощью с жалобами на маточное кровотечение в течение 8 суток, продолжающееся по время поступления. Менструации с 12 лет, 3/30 дней, безболезненные, регулярные, умеренные. Половая жизнь с 19 лет. В анамнезе 2 беременности: искусственный аборт в 1994 г., роды срочные путём кесарева сечения в 1996 г. (в связи с высоким артериальным давлением). О миоме матки больная знает с 2003 г. В анамнезе полипоз эндометрия, лечилась гомеопатическими препаратами.

При осмотре: матка увеличена соответственно 6–7 неделям беременности, выделения обильные, кровянистые. 9.09.08 г. провели ФВМ. При гистологическом исследовании №19535, 19536–37 (материал скудный, соскоб представлен преимущественно кровью) выявили смешанную форму гиперплазии эндометрия с неравномерно выраженной картиной отторжения. Общий анализ крови: Нб – 131 г/л, л. – 6,3 г/л, СОЭ – 6 мм/час, п. – 3%, с. – 65%, э. – 2%, лимф. – 24%, мон. – 6%. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии, без жалоб.

Повторная госпитализация — через 1,5 месяца после первой. При поступлении жалобы на обильное маточное кровотечение с утра 22.10.08 г. Было проведено ФВМ.

Гистологическое исследование операционного материала: в соскобе из цервикального канала и полости матки среди крови, фибрина и немногочисленных нейтрофилов выявили вегетативные формы *Aspergillus fumigatus* Fres. (Рис. 1-2), в соскобе из цервикального канала — отдельные элементы гриба рода *Candida*. Рекомендации патоморфологов: при исключении заноса вышеуказанных элементов в макропрепарат клиническое дообследование больной.

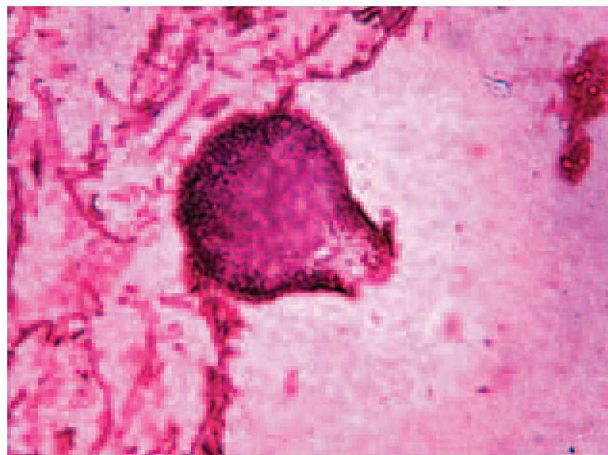


Рис. 1. Конидиальная головка *Aspergillus* в центре детрита. Гематоксилин-эозин. X 400

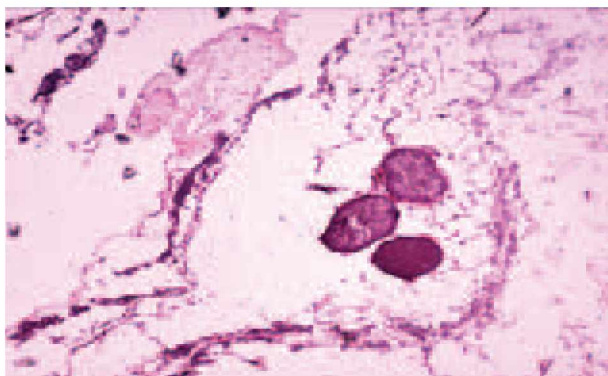


Рис. 2. Аспергиллы (конидиальные головки и нити) в соскобе из полости матки. Гематоксилин-эозин. X100

Больная Б., 48 лет, поступила в гинекологическое отделение с жалобами на кровянистые выделения из половых путей в течение 3 недель, тянущие боли внизу живота. На второй день госпитализации пациентке выполнена гистероскопия, выявлен субмукозный миоматозный узел, утолщенный эндометрий. При гистологическом исследовании операционного материала № 14414-21: в соскобе из цервикального канала и полости матки среди крови и нитей фибрина выявили фрагменты эндометрия с картиной смешанной формы железистой гиперплазии с циркуляторными расстройствами, участки гладкомышечной ткани (вероятно, участки лейомиомы), а также в фрагментах эндометрия -очаги хронического специфического гранулематозного воспаления и множественных вегетативных форм *A. fumigatus* (Рис. 3–4). На УЗИ – матка увеличена в размерах, соответствует 6 неделям беременности, определяется субмукоз-

ный узел, d – 3,0 см, утолщение эндометрия, в шейке матки – наботовы кисты. Общий анализ крови: Нb – 98 г/л, э. – 3,5 г/л, л. – 5 г/л, СОЭ – 9 мм/час, п. – 3%, с. – 60%, лимф. – 27%, мон. – 6%.

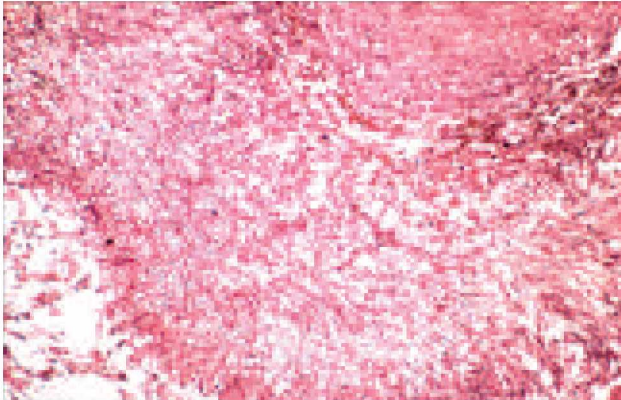


Рис. 3. Множественные гифы аспергиллов среди крови в соскобе из полости матки. Гематоксилин-эозин. X100

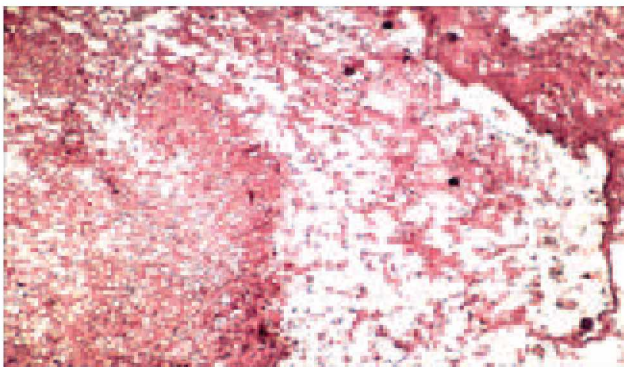


Рис. 4. Радиально расходящиеся гифы *Aspergillus* в соскобе из полости матки. Гематоксилин-эозин. X 100

При повторной биопсии из полости матки обнаружили среди крови мелкие немногочисленные участки эндометрия в ранней фазе секреции, базальные фрагменты эндометрия, фрагменты стромы эндоцервикса без желез. Элементов грибов не выявили.

Больным провели лечение, обе женщины были выписаны в удовлетворительном состоянии домой, в настоящее время жалоб не предъявляют.

Больной М., 1979 г.р., в течение 5 лет страдал лимфомой, проходил множественные курсы полихимиотерапии, ремиссии были непродолжительными. Поступил в стационар с жалобами на головные боли, общую слабость, субфебрильную лихорадку. При обследовании выявили генерализованную лимфаденопатию, прогрессирование основного заболевания с лейкомизацией. Больной умер через 11 дней после госпитализации. На вскрытии был подтвержден диагноз терминальной стадии лимфомы, а также выявлен генерализованный аспергиллез с поражением легких, лимфоузлов, головного мозга.

Больной П., 1973 г.р, в течение 10 лет принимал наркотические препараты, ВИЧ-инфицирован с 1999 г. Умер по месту жительства, за медицинской помощью не обращался. На вскрытии выяви-

ли ВИЧ-инфекцию, стадию СПИД, генерализованный аспергиллез: аспергиллёму легких, васкулиты и тромбovasкулиты легких, аспергиллезные абсцессы лимфоузлов, аспергиллезный сепсис. Из других СПИД-индикаторных заболеваний документировали кандидозный язвенный эзофагит, кандидозно-стафилококковую пневмонию.

Описанными наблюдениями проиллюстрировано наличие различных форм аспергиллеза у лиц с различным типом вторичного выраженного иммунодефицита, а также у больных без явных признаков иммунодефицита.

В целом, прогноз при любой форме аспергиллеза определяется тяжестью предрасполагающего состояния. Осведомленность врача о высокой смертности при инвазивных формах аспергиллеза должна способствовать ранней диагностике заболевания, эффективной терапии сопутствующих состояний, контролю продолжительности нейтропении, превентивному назначению противогрибковых средств.

## ВЫВОДЫ

1. Обязательное 100% гистологическое исследование послеоперационного и биопсийного материалов даёт возможность своевременно верифицировать аспергиллез различных локализаций, в максимально ранние сроки назначить адекватную терапию.

2. Осведомленность врачей-микологов о высокой смертности при инвазивных формах аспергиллеза должна способствовать ранней диагностике заболевания, эффективной терапии, контролю продолжительности нейтропении, превентивному назначению противогрибковых средств.

3. Выявление инвазивного аспергиллеза является косвенным указанием на наличие иммунодефицита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тулупова Е.В., Бронин Г.О., Харазова Л.В. и др. Инвазивный аспергиллёз в практике отделений детской гематологии и неонатологии // Мат. третьего всероссийского конгресса по медицинской микологии. Москва. Национальная Академия Микологии. — 2005. — Том VI, Глава 9. — С.98-100.
2. Клясова Г.А., Петрова Н.А., Готман Л.Н. и др. Инвазивный аспергиллёз лёгких в гематологической практике // Мат. третьего всероссийского конгресса по медицинской микологии. Москва. Национальная Академия Микологии. — 2005. — Том VI, Глава 9. — С. 96-97.
3. З. Галил-Оглы Г.А., Алипченко Л.А., Берцанская А.М. и др. Морфологическая диагностика грибковых инфекций у пациентов раком лёгкого // Мат. третьего всероссийского конгресса по медицинской микологии. Москва. Национальная Академия Микологии. — 2005. — Том VI, Глава 9. — С. 70.
4. Лепихина Д.Н. Компьютерная томография в диагностике и дифференциации пневмомикозов // Мат. третьего всероссийского конгресса по медицинской микологии. Москва. Национальная Академия Микологии. — 2005. — Том VI, Глава 9. — С.77-79.
5. Цинзерлинг В.А., Аравийский Р.А., Васильева М.В. и др. Наблюдение аспергиллезного сепсиса при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД //Ж. Проблемы медицинской микологии. — 2008. — Том 10, № 4. — С. 6-8.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей.- М.: БИНОМ, 2008. — 480 с.

Поступила в редакцию журнала 25.11.09

Рецензент: В.С. Митрофанов

