

ПЛЕСНЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Иванова Ю.А. (ассистент кафедры)*

Алтайский государственный медицинский университет (кафедра дерматовенерологии), Барнаул, Россия

© Иванова Ю.А., 2012

Представлены клинические случаи грибкового поражения кожи и мягких тканей на фоне нормального иммунного статуса, сопутствующего заболевания сосудов нижних конечностей и травмы. Диагностика и лечение данных грибковых заболеваний не всегда своевременны и довольно затруднительны из-за отсутствия соответствующей настороженности у врачей. В свою очередь, адекватная терапия, включающая хирургические и терапевтические методы, позволяет достичь хороших результатов и избежать серьезных инфекционных осложнений.

Ключевые слова: аспергиллез, инвазивный микоз мягких тканей, микоз кожи, фузариоз

MOULD LESIONS OF SKIN AND SOFT TISSUE IN CLINICAL PRACTICE

Ivanova Ju. A. (assistant of the chair)

Altay State Medical University (Chair of Dermatovenereology), Barnaul, Russia

© Ivanova Ju. A., 2012

Clinical cases of fungal infections of skin and soft tissues on the background of the normal immune status, concomitant vascular disease of the lower extremities and trauma have been presented in the article. Diagnostics and treatment of these fungal diseases are rather difficult and not always timely due to the lack of appropriate caution among doctors. None the less, adequate therapy, including surgical and therapeutical methods, allows achieving good results and avoiding serious infections.

Key words: aspergillosis, invasive fungal infection of soft tissues, fusariosis, skin mycosis

ВВЕДЕНИЕ

Aspergillus spp. и *Fusarium* spp. – мицелиальные возбудители, которые часто вызывают инвазивные микозы. Однако данные микроорганизмы могут приводить к поверхностным грибковым инфекциям, хотя и в значительно меньшем количестве случаев, чем дерматомицеты, *Candida* spp. и *Malassezia* spp.

Фузарии – плесневые грибы, которые встречаются повсеместно на различных растениях, зернах злаков, овощах, в почве, на некоторых насекомых. Возбудитель может попасть в организм пациента при нарушении целостности кожи и роговицы глаза, ингаляционным путем через легкие или придаточные пазухи носа, а также через внутрисосудистый катетер [1]. Данные микроорганизмы могут быть причиной кератита, онихомикоза, мицетомы, перитонита у больных, получавших перитонеальный диализ, у ожоговых больных под струпом.

Инфекции кожи, связанные с *Fusarium* spp., могут быть первичными или вторичными. Метастатические проявления на коже являются, как правило, следствием фунгемии, нейтропении и часто заканчиваются смертью пациента. Однако, в большинстве случаев, кожа является единственным источником диагностики как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных больных. По данным американских исследователей, высыпания на коже при системном фузариозе наблюдают у 72% иммунокомпрометированных больных и у 52% пациентов – без изменений в системе иммунного ответа [1-3].

У большинства иммунокомпетентных больных фузариоз протекает в виде локальной инфекции, при этом фактором риска является травма наружных покровов. Большинство этих пациентов отмечают ушибы, порезы, ожоги или наличие онихомикоза в данной локализации, предшествующие началу заболевания [4]. В случае механической травмы кожных покровов фузариоз, как правило, проявляется длительно не заживающими некротическими язвами, покрытыми черным струпом. После тяжелых ожогов характерно развитие целлюлита с некрозом. При заболеваниях сосудов нижних конечностей возникают хронические болезненные язвы ног. Описаны случаи фузариоза, возникшего спустя год после прямой механической травмы кожи и проявляющегося глубокими подкожными абсцессами. При прогрессировании процесса возможны распространенное поражение подкожной клетчатки и развитие гангрены. Зарубежные исследователи описывают наличие язв, напоминающих хромомикоз, у 2-5% больных. В редких случаях у пациентов без предшествующих травм кожи наблюдали эритематозные узелки, на фоне которых формируются единичные пустулы размером до 5 мм в диаметре. В научной литературе можно встретить редкие описания инвазивного микоза, вызванного *Fusarium* spp., у больных без лабораторных, клинических и анамнестических признаков иммуносупрессии. Например, у ребенка с лихорадкой и

* Контактное лицо: Иванова Юлия Александровна, тел.: (3852) 62-40-11

инфильтратами в легких имелись метастатические поражения кожи, проявляющиеся множественными эритематозными папулами и узелками [1,3].

В последние годы всё чаще обнаруживают диссеминированные формы фузариоза у больных с нейтропенией различного генеза, принимающих высокие дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов, у реципиентов трансплантантов кроветворных стволовых клеток. Клиническая картина диссеминированного фузариоза характеризуется сочетанием папул, узелков и некротических поражений; миалгии имели место в 10-20% случаев. В дополнение к узловатым высыпаниям могут развиваться буллезные элементы. Повреждения кожи возможны на любых участках с преобладанием высыпаний на конечностях.

Локальный фузариоз у лиц с ослабленным иммунитетом регистрируют в 12% случаев. У них наиболее частое поражение – целлюлит на фоне существующего онхомикоза. Реже наблюдали некротические поражения и абсцессы на месте травмы нижних конечностей.

Fusarium spp. ангиоинвазивны и могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов. При данном заболевании грибок продуцирует токсин, отягощающий ход инфекции.

Аспергиллёз кожи человека и животных, вызывается плесневым грибом из рода *Aspergillus*. Патогенами могут быть *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. glaucus*; нередко выделяют из почвы, воздуха, растений. Их постоянно можно обнаружить в зерне, муке, сене (особенно заплесневелых), в пыли помещений, где обрабатывают шкуры, шерсть, пеньку [4,5]. Аспергиллы обнаруживали даже в пыли лечебных учреждений, что может обусловить внутрибольничное инфицирование. Возникновению аспергиллезного поражения кожи может предшествовать воспалительный (пиококковый, грибковый или экзематозный) процесс или длительное раздражение, мацерация кожи. Заражение людей происходит при проникновении спор гриба в кожу или слизистую оболочку, случаев заражения человека от человека достоверно не установлено. Описаны следующие клинические формы заболевания: поверхностные эритематосквамозные дерматиты, инфильтративно-язвенные, импетигиозные сыпи, гуммоподобные узлы и абсцедирующие очаги с образованием свищей, онхомикозы, поражения слизистой оболочки рта [5,6]. Аспергиллез кожи может быть вторичным проявлением генерализованного аспергиллеза; в данном случае поражение кожи развивается у 5-20% больных и проявляется быстро увеличивающимися макулопапулезными элементами с очагами изъязвления и некроза в центре. В научной литературе описан и генерализованный аспергиллез, протекавший на фоне себорейной эритродермии [1,5,7].

Очевидно, что многообразные эндокринные, обменные, неврологические и генетические патологические процессы, *in vivo* в сочетании с повреж-

дающим действием экзогенных факторов (травма, охлаждение, ионизирующее излучение, ожоги, вакцины), способствуют снижению локальной резистентности макроорганизма и развитию плесневых недерматомицетных поражений кожи и близлежащих тканевых структур [8].

Важное условие успешной терапии плесневых микозов кожи – своевременная и адекватная диагностика заболевания. Клинические и морфологические изменения, возникающие у данной категории больных, не являются специфичными. Основные методы, позволяющие поставить диагноз аспергиллеза или фузариоза кожи, – микроскопия и посев материала из очага поражения или биопсийного материала. Патофизиология инфекций, вызываемых гиалофимицетами, в целом сходна [6]. Грибы выделить из тканей трудно. И все же для идентификации необходимо выделение возбудителя в культуре. В ходе обследования следует активно выявлять очаги диссеминации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье мы приводим два клинических случая, связанных с поражением кожи и мягких тканей плесневыми грибами-недерматомицетами.

Больной Г., 45 лет, поступил в отделение сосудистой хирургии Алтайской краевой клинической больницы 16.06.11 г. с жалобами на боли острого характера в области голени правой ноги, с наличием язвенного дефекта.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным в течение четырех лет, когда впервые появились боли в области правой голени при ходьбе. Наблюдался у врача – сосудистого хирурга с диагнозом «атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей». В 2009 г. состояние пациента ухудшилось, и в апреле 2009 г. было проведено оперативное лечение – шунтирование бедренно-берцовой артерии справа. После оперативного лечения признаки острой ишемии нижней конечности и болевой синдром купировались, однако через 2 месяца в средней трети правой голени появился мелкий эрозивный дефект, размеры и глубина которого постоянно увеличивались. Самостоятельно применял настои ромашки, чистотела, раствор перманганата калия, без видимых результатов улучшения. Врачом-хирургом местно был назначен препарат левомиколь, но это усугубило клиническую картину. В июле 2011 г. мужчина был вновь госпитализирован в отделение сосудистой хирургии с признаками острой ишемии правой ноги, крупным язвенным дефектом в области правой голени.

Диагноз при поступлении: Атеросклероз артерий ног. Острый тромбоз бедренно-берцового шунта справа. Острая ишемия правой ноги 1 степени. Сопутствующий диагноз: ИБС: Пароксизм мерцательной аритмии. ХСН – 1. Гипертоническая болезнь 2 степени, риск 4. Постишемическая нейропатия малъберцового нерва правой ноги (n. peroneusdexter). Сахарный диабет 2 тип, субкомпенсация.

При осмотре на момент поступления общее состояние средней степени тяжести. Температура тела – 36,9 °С. Телосложение нормостеническое, питание умеренное. Язык влажный, обложен серо-желтым налетом. Тоны сердца приглушенные, не ритмичные, пульс – 110 в минуту, не ритмичен, АД – 150/90 мм. рт. ст. Перкуторные границы

сердца расширены влево на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, край ровный, безболезненный, эластической консистенции. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Щитовидная железа не увеличена, клинических признаков нарушения ее функции нет. При исследовании нервной системы признаки постинсультной нейропатии n. peroneus dexter.

Локальный статус.

Правая голень холодная на ощупь при пальпации, кожные покровы с незначительным багровым оттенком. По передней поверхности средней трети правой голени, между большой и малой берцовыми костями, вытянутой, овальной формы язвенный дефект размером 10 x 4 см, глубиной 2-2,5 см, с четкими границами. Дно язвы и, в меньшей степени, периферическая зона имеют участки с очагами некроза. Язвенная поверхность блестящая, частично покрыта фибринозно-гнойным налетом (Рис. 1).



Рис. 1. Язвенный дефект с обильными фибринозно-гнойными и некротическими наслоениями

Результаты лабораторного и инструментального исследования.

Клинический анализ крови от 16.06.11 г.: Нб. – 136 г/л, эр. – $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, л. – $5,4 \cdot 10^9$ /л, п. – 3%, лимф. – 23%, мон. – 4%, СОЭ – 12 мм/ч.

Общий анализ мочи от 16.06.11 г.: цвет – св/желтый, прозрачная, плотность – 1008, эпит. – пл., ед. в п/зр., л. – ед. в п/зр.

Биохимический анализ крови от 16.06.11 г.: билирубин общий – 7,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,0 мкмоль/л, билирубин непрямой – 5,5 мкмоль/л, общий холестерин – 7,8 ммоль/л, АЛТ – 0,23 ммоль/л, АСТ – 0,1 ммоль/л, креатинин – 97 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 616 ммоль, С-реактивный белок – отрицательный, глюкоза натощак – 12,9 ммоль/л.

Дуплексное сканирование артерий ног от 16.06.11 г.: Признаки атеросклеротического поражения аорты и ее ветвей. Состояние после бедренно-заднеберцового шунтирования справа. Тромбоз шунта. Стеноз глубокой бедренной артерии справа в устье 50-55%. Окклюзия задней большеберцовой артерии справа.

Ангиография артерий правой ноги от 16.06.11 г.: Ангиографические признаки атеросклеротического поражения артерий ног. Окклюзия поверхностной бедренной артерии, глубокой бедренной артерии и

дистальных отделах, подколенной артерии, передней большеберцовой артерии и в нижней трети задней большеберцовой артерии справа. Состояние после бедренно-задне-большеберцового шунтирования справа. Окклюзия шунта.

17.06.11 г. было проведено оперативное лечение – тромбэктомия из бедренно-берцового шунта справа.

Состояние в послеоперационном периоде: стабильно удовлетворительное; на фоне оперативного и консервативного лечения острая ишемия переведена в хроническую 2-ой степени тяжести; заживление раны первичным натяжением.

Микроскопическое исследование отделяемого из язвы на грибы от 16.06.11 г.: скопления септированного мицелия.

Посев на среде Сабуро отделяемого из язвы на грибы от 26.06.11 г.: рост грибов *Fusarium* spp. (Рис. 2).



Рис. 2. Типичные септированные макроконидии *Fusarium* spp.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и лабораторных исследований при выписке был поставлен основной клинический диагноз: Атеросклероз артерий ног. Компенсированный острый тромбоз бедренно-берцового шунта справа. Хроническая ишемия правой ноги 2 степени. Микоз кожи и мягких тканей, вызванный *Fusarium* sp.

Сопутствующий диагноз: ИБС – пароксизм, мерцательная аритмия. ХСН – 1. Гипертоническая болезнь 2 степени, риск 4. Постинсультная нейропатия n. peroneus dexter. Сахарный диабет 2 тип, субкомпенсация.

Из-за прогрессирующей ишемии правой голени, наличия глубокого язвенного дефекта, обусловленного *Fusarium* sp., больному рекомендована ампутация правой голени (оперативное лечение проводили в плановом порядке по месту жительства пациента).

Больной Б., 6 лет, поступил в отделение сосудистой хирургии Алтайской краевой клинической больницы 12.12.11 г. с диагнозом: Огнестрельное дробовое ранение левой голени с повреждением сосудисто-нервного пучка. Открытый оскольчатый перелом обеих костей голени. Геморрагический шок,

субкомпенсация. Острая ишемия левой голени 2Б степени. Травматическое повреждение большеберцового и малоберцового нервов слева. Постгеморрагическая анемия.

При осмотре на момент поступления общее состояние тяжелое. Температура тела – 37,7 °С. Телосложение нормостеническое, питание умеренное. Язык влажный, обложен серо-желтым налетом. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, пульс – 90 в минуту, ритмичен, АД – 90/55 мм. рт. ст. Дыхание везикулярное, ЧД – 20-25 в мин, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, край ровный, безболезненный, эластической консистенции. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Щитовидная железа не увеличена, клинических признаков нарушения ее функции нет.

После подтверждения повреждения магистральных сосудов была произведена их пластика с наложением аппарата Илизарова для фиксации костных отломков. Через 4 дня после оперативного лечения кожа и поврежденные ткани в области ранения стали покрываться грануляциями и обильными некротическими массами (Рис. 3).



Рис. 3. В области ранения – обширный дефект мягких тканей с костными отломками; более 2/3 дефекта покрыты черными некротическими струпами, более плотными и толстыми к периферии. В центральной части зоны поражения – слабо выраженные грануляции с гнойно-геморрагическим компонентом

Результаты лабораторного и инструментального исследований.

Клинический анализ крови от 13.12.11 г.: Нб. – 104г/л, эр. – $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, л. – $12,6 \cdot 10^9$ /л, тромб. – 554, СОЭ – 50 мм/ч.

Общий анализ мочи от 13.12.11 г: цвет – св/желтый, прозрачная, плотность – 1013, эпит. – пл., ед. в п/зр., л. – ед. в п/зр., белок – отр.

Биохимический анализ крови от 13.12.11 г.: калий – 3,8; натрий – 136; АЛТ – 0,28 ммоль/л, АСТ – 0,13 ммоль/л, креатинин – 42,9 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 616 ммоль.

Микологическое исследование тканей из раны от 19.12.11 г.: при микроскопии – скопления септированного мицелия, в посеве на среде Сабуро – обильный рост *A. fumigatus* + *ne-albicans* вида *Candida* (Рис. 4,5).

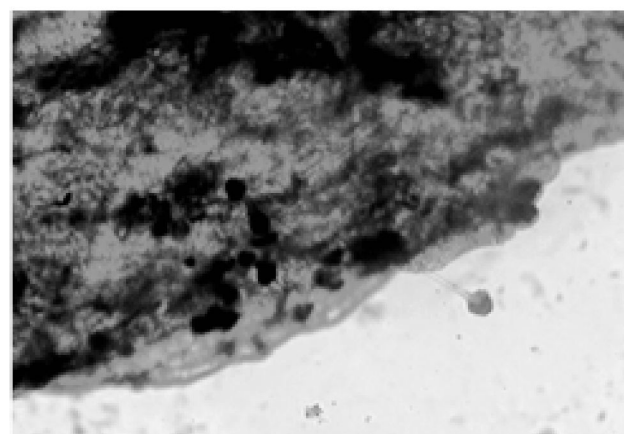
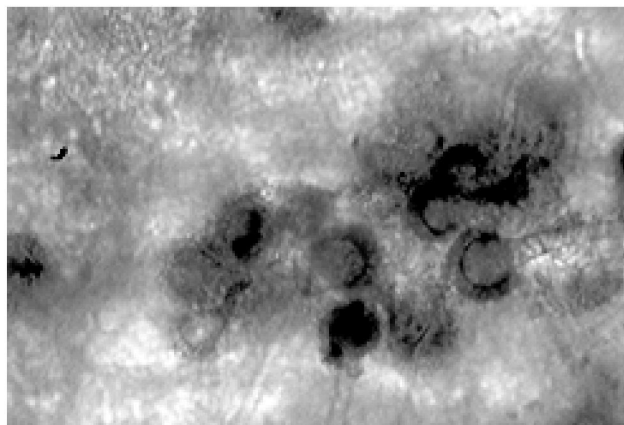


Рис. 4, 5. Дихотомически ветвящиеся гифы и головки аспергиллы на конидиеносце, проникающие в некротизированную ткань

19.12.11 г. поставлен диагноз: инвазивный микоз кожи и мягких тканей, вызванный *A. fumigatus*.

Пациенту дважды проведена некрэктомия левой голени 24.12.11 г.; 02.01.12 г. и назначено лечение: амфотерицин В внутривенно в дозе 0,3; 0,6; 1,0 мг/кг в сутки – 3 дня; местно – влажно-высыхающие повязки с амфотерицином В, а также антибактериальный препарат меронем 0,5 – 4 раза в сутки внутривенно.

На момент выписки состояние ребенка стабильное, запланирована кожная пластика раневого дефекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные в статье клинические случаи представляют несомненный интерес для практикующих врачей различных специальностей.

Первичный аспергиллез и фузариоз кожи являются сравнительно редкими заболеваниями. Данная патология нечасто возникает у иммунокомпетентных больных, у иммунокомпрометированных пациентов, в большей степени, носит вторичный характер и представляет серьезную проблему в плане своевременной диагностики. Первичные кожные повреждения возникают в результате прямого внесения плесневых грибов во время травм, ожогов, ранений, наложения загрязненных повязок. К другим predisposing факторам относят недоношенность

новорожденных, использование стероидов и других иммуносупрессивных препаратов, мацерацию кожи в результате воздействия теплой влажной среды в течение длительного времени [7,9]. Размягченная и измененная кожа вокруг трофических язв является идеальной средой для колонизации и «вторжения» грибов *Fusarium*. Некоторыми авторами ранее было описано развитие кожного фузариоза в артериальной язве на ногах. *Aspergillus* spp. и *Fusarium* spp. в изобилии находятся в окружающей среде [3,10].

В первом, описанном нами, случае пациент являлся сельским жителем, вел приусадебное хозяйство и, хотя он не отмечал четкой связи заболевания с какой-либо травмой, у него были иные взаимодополняющие друг друга факторы риска, такие как длительная ишемия пораженной голени и вероятная высокая обсемененность плесневыми грибами окружающей среды. Во втором случае развитие аспергиллезного поражения голени связано, в первую очередь, с огнестрельным ранением, приведшим к последующей ишемии тканей. Одним из признаков аспергиллеза и фузариоза является сосудистая инвазия с последующим формированием инфаркта и некроза тканей. По-видимому, компоненты поверхности клетки грибов связываются с компонентами стенки сосуда, включая базальную мембрану, внеклеточный матрикс и клеточные элементы, и могут вызывать ишемию и образование инфаркта структур, локализующихся дистальнее пораженных артерий [1,3,7]. Подобные патогенные свойства грибов, с одной стороны, увеличивают риск гематогенного распространения инфекции, с другой, – в большой степени определяют клиническую картину заболевания.

Первичный аспергиллез кожи проявляется в виде эритематозных стойких макул, папул, бляшек или геморрагических булл, которые могут трансформироваться в некротические язвы, покрытые черным струпом. Реже встречаются узлы и гнойничковые поражения [4,5,8]. В представленном клиническом случае поврежденные ткани в области ранения стали покрываться грануляциями и обильными некротическими массами, покрытыми обширными плотными черными струпами, содержащими большое количество тканевых форм аспергилла. Клиника аспергиллеза у детей, как правило, не имеет своих особенно-

стей, за исключением быстрого развития картины заболевания, что подтверждается и нашим клиническим примером.

В различных публикациях указывают на наличие овального глубокого язвенного дефекта с блестящей поверхностью и периферической зоной некроза при развитии кожного фузариоза на голени. Подобную клиническую картину наблюдали и у нашего пациента с сопутствующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Лечение первичных кожных грибковых недерматомицетных инфекций является спорным. Зачастую необходимо сочетание медикаментозных и хирургических методов терапии, позволяющее улучшить клинический исход у данных больных и уменьшающее шансы на системное распространение заболевания.

Существующие руководства отражают данные из ретроспективных исследований и клинических случаев. На сегодняшний день препаратом выбора при лечении фузариоза и аспергиллеза кожи является вориконазол. В более ранних публикациях авторы рекомендуют высокие дозы амфотерицина В. Учитывая умеренную стоимость амфотерицина по сравнению с вориконазолом, данный вариант терапии является приемлемым и распространенным до сих пор при условии его нормальной переносимости. В случае с мальчиком с аспергиллезным поражением голени, даже при непродолжительном курсе противогрибковой терапии амфотерицином в сочетании с хирургическим и местным лечением, получили хороший клинический результат и смогли избежать системных инфекционных осложнений. Тем не менее, в недавнем ретроспективном анализе фармакоэкономической эффективности по результатам обзора 18 рецензируемых публикаций, касающихся оценки различных противогрибковых препаратов, рекомендован вориконазол как наиболее экономически выгодный препарат для лечения грибковых инфекций, в том числе – фузариоза и аспергиллеза [11]. Для пациентов с непереносимостью амфотерицина В из-за его побочных эффектов может быть также использован позаконазол в качестве альтернативной терапии данных заболеваний с клинической эффективностью 48-50% [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кэрл А.К., Джеральда Л.М. Атлас грибковых заболеваний. Перевод с англ. /Под ред. Сергеева Ю.В. – М., 2010. – С. 7-8, 133-150, 221-233.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М: Изд-во Бином, 2003. – 440 с.
3. Nucci M., Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 20, №4. – P. 695-704.
4. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. – М., 2008. – С. 3-19, 202-230, 254-256.
5. Romano C., Miracco C. Primary cutaneous aspergillosis in an immune-competent patient // Mycoses. – 2003. – Vol. 46. – P. 56-9.
6. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Изд-дом СПбМАПО, 2004. – С. 17-32, 108-115, 124-134.
7. Ajith C., Dogra S., Radotra B.D., et al. Primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent individual // J. Eur. Acad. Dermatol. Ven. – 2006. – Vol. 20. – P. 738-9.
8. Woodruff C.A., Hebert A.A. Neonatal primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature // Pediatr. Dermatol. – 2002. – Vol. 19. – P. 439-444.

9. *Raad I.I., Hachem R.Y., Herbrecht R., et al.* Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions // Clin. Infect. Dis. –2006. – Vol. 42, №10. – P. 1398-403.
10. *Segal B.* Mouldy oldy: how fungus lives among us // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 2239.
11. *Al-Badriyeh D., Heng S.C., Neoh C.E., et al.* Pharmacoeconomics of voriconazole in the management of invasive fungal infections // Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res. – 2010. – Vol. 10, №6. – P. 623-36.

Поступила в редакцию журнала 27.08.2012

Рецензент:

