

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОГО ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНОЙ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹Шадринова О.В. (аспирант)*, ¹Хостелиди С.Н. (ассистент кафедры), ²Зюзгин И.С. (зав. отд.), ¹Цинзерлинг В.А. (зав. лаб.), ¹Богомолова Т.С. (зав. лаб.), ¹Игнатьева С.М. (зав. лаб.), ²Ружинская О.С. (врач-гематолог), ³Криволапов Ю.А. (зав. ГУЗ «ЛОПАБ»), ³Медников С.Н. (врач-патологоанатом), ²Яковлев Н.Г. (хирург-проктолог), ¹Васильева Н.В. (директор НИИ), ¹Климко Н.Н. (зав. кафедрой)

¹НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ²Ленинградская областная клиническая больница; ³ГУЗ «ЛОПАБ», Ленинградское областное патанатомическое бюро, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2012

Инвазивные микозы – актуальная проблема у гематологических больных. Наиболее часто развивается поражение легких и придаточных пазух носа с последующей гематогенной диссеминацией. В данной статье представлен случай успешного лечения изолированного инвазивного микоза толстой кишки у больной острым лимфобластным лейкозом.

Ключевые слова: аспергиллез кишечника, инвазивные микозы, острый лимфобластный лейкоз.

A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF ISOLATED INVASIVE MYCOSIS OF THE LARGE INTESTINE IN A PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

¹Shadrivova O.V. (postgraduate student), ¹Khostelidi S.N. (assistant lecture of the chair), ²Zjuzgin I.S. (head of the department), ¹Zinzerling V.A. (head of the laboratory), ¹Bogomolova T.S. (head of the laboratory), ¹Ignatyeva S.M. (head of the laboratory), ²Ruzhinskaya O.S. (hematologist), ²Krivolapov Y.A. (head of GUS «LOPAB»), ²Mednikov S.N. (pathoanatomist), ²Yakovlev N.G. (surgeon-proctologist), ¹Vasilyeva N.V. (director of institute), ¹Klimko N.N. (head of the chair)

* Контактное лицо: Шадринова Ольга Витальевна
Тел.: (812) 303-51-40

¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology and Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ²Leningrad Regional Clinical Hospital; ³GUS «LOPAB», Leningrad Regional Office for Post-mortem, Saint-Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2012

Invasive mycoses – is an actual problem in hematological patients. Damaged of lung and paranasal sinuses the most frequently develops with subsequent bloodstream dissemination. A case of successful treatment isolated invasive mycosis of the large intestine in patient with acute lymphoblastic leukemia has been presented in this article.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, aspergillosis, intestinal, invasive fungal infections

Инвазивный микоз (ИМ) – тяжелая инфекция, осложняющая течение гематологических заболеваний, характеризуется тяжелым течением и часто приводит к летальному исходу. Наиболее распространенным вариантом ИМ является инвазивный аспергиллез (ИА). Летальность при ИА легких достигает от 36 до 90% у различных категорий пациентов. Среди всех клинических вариантов инвазивного аспергиллеза наиболее часто развивается поражение легких. По данным зарубежных и отечественных исследователей, легочная форма составляет 80-90% всех случаев ИА. Поражение околоносовых пазух развивается у 5-10% пациентов с ИА; летальность значительно ниже, чем при поражении легких. Экстра-пульмональный аспергиллез описан у 25-60% больных ИА, но преимущественно как вторичный очаг поражения вследствие гематогенной диссеминации. Наиболее часто вторичные очаги поражения обнаруживали в головном мозге, костной ткани, реже – в почках, печени, селезенке, щитовидной железе, эндокарде, глазном яблоке, тонкой и толстой кишках [1-2].

Изолированные микотические поражения указанных органов описаны в единичных публикациях. Мы представляем случай успешного лечения изолированного инвазивного микоза толстой кишки у больной острым лимфобластным лейкозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для постановки диагноза ИМ использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG, 2008) [3]. Наличие галактоманна в сыворотке крови определяли двойным иммуноферментным методом (EIA) «Platelia Aspergillus». Диагностически значимым считали индекс оптической плотности выше «0,5». Из операционного материала готовили гистологические препараты, окрашивая срезы гематоксилином-эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Гомори-Грокотта для выявления элементов гриба. Эффективность лечения оценивали по критериям EORTC/MSG, 2008 [4].

Также мы проанализировали данные из научной литературы в базах PubMed с 1965 г. по декабрь 2011 г.

и www.aspergillus.org.uk. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *intestinal mycosis, intestinal aspergillosis, gastrointestinal tract, bowel infarction, digestive tract aspergillosis*.

Описание клинического случая

Больная А., 23 лет, поступила на отделение онкогематологии №2 Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) 12.10.2011 г. с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С без озноба и геморрагические высыпания на коже.

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, единичные петехии на туловище, верхних и нижних конечностях различной давности. Видимые слизистые оболочки и склеры обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы: шейные, сзади – несколько от 1,0 до 1,5 см, плотные, смещаемые, безболезненные; подмышечный слева – до 2,0 см; паховые – до 2,0 см. Пульс ритмичный, тоны сердца звучные, шумов нет, ритм правильный. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 16 в минуту; ЧСС – 68 в минуту; АД – 125/75 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка: пальпируется нижний конец у края реберной дуги. Периферических отеков нет.

Анамнез заболевания:

Больная в ноябре 2002 г. впервые стала отмечать повышение температуры тела до 38 °С, нарастание слабости и утомляемости, затем появились боли в плечевых суставах, суставах нижней челюсти, геморрагический синдром на тот момент отсутствовал. При обследовании в общем анализе крови: Нб. – 104 г/л, эр. – $3,2 \cdot 10^{12}$, тр. – $60 \cdot 10^9$ /л, л. – $4,3 \cdot 10^9$ /л, бласты – 23%, мц. – 3%, ммц. – 2%, п. – 9%, с. – 6%, б. – 1%, мон. – 4%, лимф. – 52%, СОЭ – 24 мм/ч.

Диагностировали острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), из предшественников В-клеток, CD20+, common вариант.

Миелограмма: ядерность – $240 \cdot 10^9$; мегакариоциты – $18 \cdot 10^9$; бласты – 75,6%.

Цитогенетика – нормодиплоидия 46 XX. При молекулярно-генетическом исследовании костного мозга цитогенетических поломок не обнаружили.

В группу высокого риска пациентка отнесена по возрасту (старше 10 лет).

С 24.11.02 г. по 26.08.03 г. в Детской городской больнице №1 (ДГБ №1) было проведено лечение активной фазы по протоколу SOALL-92. Полихимиотерапия (ПХТ) осложнилась язвенно-некротическим стоматитом, эзофагитом, повторными токсикодермиями, а затем – внутрибольничной левосторонней нижнедолевой пневмонией, купированной антибиотиками широкого спектра действия.

С августа 2003 г. диагностировали первую клинико-гематологическую ремиссию острого лейкоза и начали поддерживающую терапию. С 26.08.2003 г.

по 01.01.2005 г. больная получала меркаптопурин и метотрексат.

В период дальнейшего наблюдения пациентка отмечала частые фарингиты. В клинических анализах крови преимущественно сохранялась лейкопения с минимальным снижением количества лейкоцитов до $1,4-1,1 \cdot 10^9$ /л, в связи с чем дозы цитостатических препаратов снижали или лечение временно отменяли.

С апреля 2006 г. больная ДГБ №1 не посещала. Периодически консультирована врачами по месту жительства. С 2008 г. пациентка к гематологу не обращалась, контрольные клинические исследования не проводили.

С конца сентября 2011 г. появились жалобы на повышение температуры тела до 38 °С без озноба, геморрагические высыпания на нижних конечностях, позже – на туловище и верхних конечностях. Амбулаторно (10.10.2011 г.) было выполнено клиническое исследование периферической крови (Нб. – 114 г/л, тр. – $16 \cdot 10^9$ /л, л. – $46 \cdot 10^9$ /л, бласты – 40%), в связи с чем пациентка направлена на лечение в гематологическое отделение Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ).

При обследовании на момент поступления в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов выше нормы – $13,6 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – 0,4%, лимфоциты – 95% (89% – лимфоидные бласты), снижение уровня гемоглобина – 109 г/л, тромбоцитов – $13 \cdot 10^9$ /л, ускорение СОЭ до 35 мм/ч.

15.10.11 г. начата цитостатическая полихимиотерапия (ПХТ) Hyper-CVAD-M/A+R (чередование курсов, включающих фракционированное назначение циклофосфана, дексаметазона, винкристина и доксорубомицина с курсами, содержащими цитозар и метотрексат в больших дозах; интратекальные введения метотрексата и цитозара для профилактики опухолевого поражения центральной нервной системы; ритуксимаб в первый день каждого курса).

31.10.11 г., через 2 недели от начала ПХТ, на фоне сохраняющегося более 20 дней агранулоцитоза с количеством лейкоцитов $0,9-0,2 \cdot 10^9$ /л, у больной появились острые боли в животе, повысилась температура тела до 39 °С, определялись локальные перитонеальные симптомы. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек от 31.10.11 г выявили: в правой подвздошной области участок кишки пониженной эхогенности, без признаков перистальтики, размерами 5,8×2,5 см и признаки острого аппендицита. Была произведена диагностическая лапароскопия, в ходе которой обнаружили инфильтрат в проекции правой подвздошной области. Было принято решение о расширении объема оперативного вмешательства – лапаротомии.

При интраоперационной ревизии наблюдали незначительное количество светлого серозно-геморрагического выпота количеством до 150 мл, гиперемии и отек дистального сегмента подвздошной кишки и брыжейки. В области купола слепой кишки обна-

ружили участок некроза с фибринозными наложениями темно-багрового цвета. Произведена резекция илеоцекального угла (Рис. 1) с формированием илео-асцендо-анастомоза. Операционный материал направлен на патоморфологическое исследование. Больная получала антибиотики широкого спектра, противовирусные препараты, дезинтоксикационную и инфузионную терапию.



Рис. 1. Послеоперационный материал (резецированный участок слепой кишки). Язва в области купола слепой кишки 3x4 см

Для патологоанатомического исследования были представлены участки подвздошной и слепой кишок.

При макроскопическом исследовании слизистая оболочка подвздошной кишки отечная, складчатая. В области купола слепая кишка с изъязвлениями 5x3 см и некрозом стенки кишки. Язвенные дефекты с плотными валикообразными краями. В других отделах слизистая оболочка отечная.

В микроскопическом препарате выражены некротические изменения слизистой оболочки толстой кишки, в подслизистой оболочке на фоне умеренной воспалительной реакции – наличие септированного мицелия, ветвящегося под острым углом, предположительно аспергилл.

Заключение: висцеральная форма инвазивного микоза с язвенно-некротическими изменениями в слизистой оболочке толстой кишки.

Данных за болезнь Крона и лимфопролиферативное поражение не определяется (Рис. 2, 3).

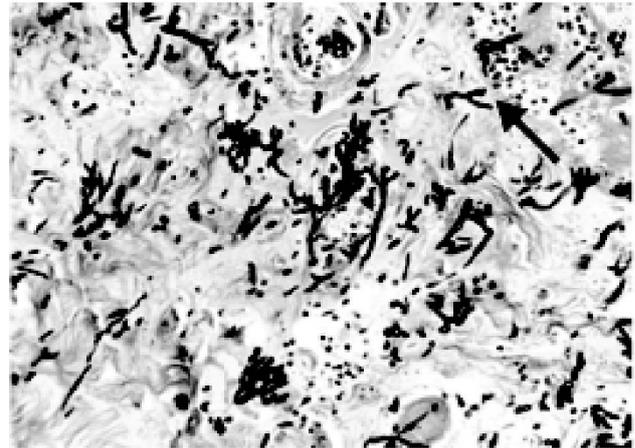


Рис. 2. Гистологические препараты (окраска по Гомори-Гроккоту). Гифы мицелия, ветвящиеся под острым углом, x 200

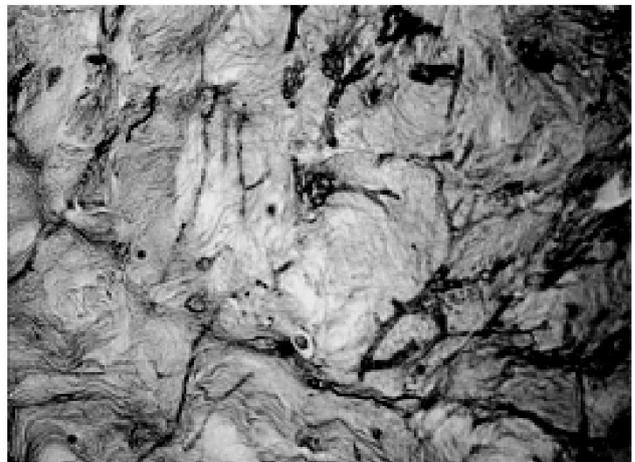


Рис. 3. Гистологический препарат (окраска гематоксилин-эозином). Септированный мицелий гриба, x400

При компьютерно-томографическом исследовании убедительных данных за инвазивный микоз легких и придаточных пазух носа получено не было.

На основании результатов обследования у пациентки диагностировали инвазивный микоз толстой кишки.

Был назначен вориконазол 800 мг в первые сутки, затем – 400 мг/сутки. В ходе лечения достигнута клиническая стабилизация состояния. Температура нормализовалась на 2-е сутки. Количество нейтрофилов восстановилось на 3-и сутки ($6,0 \cdot 10^9/\lambda$), сохранялась лимфоцитопения ($0,20-0,32 \cdot 10^9/\lambda$). В течение 2-х недель в послеоперационном периоде – незначительное серозное отделяемое в области швов. При повторном ультразвуковом и магнитно-резонансном исследовании патологических объемных образований в брюшной полости не выявили.

При двукратном исследовании сыворотки крови на галактоманнан от 07.11.11 г. и 08.11.11 г. получили отрицательные результаты (I - 0,45; 0,42).

После II курса цитостатической полихимиотерапии Hyper-CVAD-M/A+R достигнута цитогенетическая ремиссия основного заболевания, лечение было продолжено с целью консолидации ремиссии. В период проведения ПХТ отмечали повторные случаи

агранулоцитоза. Пациентка продолжала принимать вориконазол в прежней дозе. Общая продолжительность антимикотической терапии составила 90 дней. Признаков рецидива инвазивного микоза нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота возникновения ИМ у гематологических больных в последние годы возрастает на фоне применения новых высокотехнологичных методик лечения, в том числе – трансплантации кроветворных стволовых клеток. Инвазивный аспергиллез – наиболее распространенная из микотических инфекций у данного контингента больных. Среди всех больных ИА пациенты с гемобластомами составляют 70-90%, причем практически четверть – это пациенты с острым лимфобластным лейкозом [5]. При аутопсии признаки ИА определяют у 15-40% умерших больных

острым лейкозом. Основными факторами риска развития аспергиллеза у гематологических больных являются длительные агранулоцитоз и лимфоцитопения, использование иммуносупрессивной терапии. Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом. Маленький размер спор (диаметр 2,5-5 мкм.) обеспечивает им возможность циркулировать с воздушными потоками и через верхние дыхательные пути проникать в макроорганизм. Такие факторы, как тяжелая и продолжительная нейтропения, значительно повышают риск развития инвазивного аспергиллеза. *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger* являются основными возбудителями большинства инвазивных заболеваний, связанных с *Aspergillus* spp. [6,7].

Согласно опубликованным материалам, инвазивный аспергиллез возникает приблизительно в 2-26%

Таблица

Характеристика 12 пациентов с первичным инвазивным микозом кишечника

	Случай, описанный в статье	Eggimann P. №1 [6]	Eggimann P. №2 [6]	Weingard D.N. [10]	Cohen R. [11]	Marterre W.F. [12]	Catalano L. [13]	Shan S.S. [14]	Sousa A.B. [15]	Tresallet C. [16]	Enjoji M. [17]	Gharib A. [18]
Возраст	23	63	52	38	33	8	58	68	21	57	48	7
Основное заболевание	ОЛЛ	ОМЛ	ОМЛ	ОЛЛ	ОМЛ	ОМЛ	ОМЛ	ОМЛ	Апластическая анемия	Лимфома	ОМЛ	Апластическая анемия
ПХТ	Ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, доксорубомицин	Цитарабин, идарубицин	Цитарабин, идарубицин	Цитарабин, адриаамицин	Цитарабин, даунорубицин	Винкристин	Цитарабин, даунорубицин	Цитарабин, идарубицин	Циклоспорин А	Цитарабин, этопозид	Цитарабин, Митоксантрон	Циклоспорин, преднизолон
Количество дней от начала ПХТ	17	13	14	19	24	23	15	11	28	Не указано; период индукции	20	Не указано
Предшествующая нейтропения	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Антифунгальная профилактика	-	-	-	Не указано	Не указано	Не указано	+	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано
Антибиотикотерапия	+	+	+	+	+	+	Не указано	+	Не указано	+	+	+
Клинические симптомы	Лихорадка, перитонит	Лихорадка, кишечная непроходимость, перитонит	Лихорадка, кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, перитонит	Лихорадка, кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, перитонит	Лихорадка, диарея, перитонит	Лихорадка, кишечная непроходимость, перитонит	Лихорадка, кишечное кровотечение, перитонит	Персистирующая лихорадка, перитонит	Персистирующая лихорадка, перитонит	Персистирующая лихорадка, перитонит	Персистирующая лихорадка, перитонит	Кишечное кровотечение
Антиген Asp. сыворотки крови	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,2	-	Не указано
Вторичная диссеминация	-	легкие	-	Легкие	Легкие, печень	-	Не указано	Не указано	Не указано	-	Не указано	Не указано
Резекция кишечника	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Антифунгальная терапия	вориконазол	Амф В	Амф В	-	-	-	Не указано	Не указано	Не указано	Вориконазол	-	Не указано
Гистологически подтвержденный диагноз	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Выживаемость 1 мес.	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	Не указано (пациент выписан через 14 дней)	-

у реципиентов аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток, до 10% – у больных с гемобластомами или после трансплантации легких и достигает 14% у реципиентов трансплантатов сердца [5-8].

При анализе литературных данных выявили, что легочная форма развивается у 80-90% больных инвазивным аспергиллезом, внелегочный аспергиллез наблюдают в 25-60% случаев и описывают, в основном, при диссеминированном аспергиллезе [6]. У 30-40% больных гематогенная диссеминация и инвазивный рост грибов при прогрессировании заболевания приводят к поражению различных органов и систем. Вторичные очаги инфекции обнаруживали в головном мозге, органах желудочно-кишечного тракта, почках, щитовидной железе, сердце, селезенке, костях. Несмотря на то, что в отдельных публикациях были описаны изолированные поражения центральной нервной системы, кожи, печени, мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта, предположение об иных входных воротах для микотической инфекции, помимо респираторного тракта, оставалось дискуссионным на протяжении многих лет.

Отметим, что независимо от пути проникновения возбудителя в макроорганизм, при инвазии спор грибов в стенку кишечника в дальнейшем развивается некроз стенки кишки, кровотечение, обструкция и перфорация, что клинически проявляется синдромом «острого живота» [9].

В приведенном клиническом случае мы наблюдали у пациентки характерную симптоматику, свидетельствующую о развитии перитонита, потребовавшего оперативного вмешательства – лапаротомии и сегментарной резекции толстой кишки. Инвазивный микоз другой локализации на момент оперативного вмешательства не был диагностирован, что позволяет сделать предположение о первичном поражении толстой кишки и попадании спор грибов в желудочно-кишечный тракт с пищей.

Учитывая данные гистологического исследования (наличие септированного мицелия, ветвящегося под острым углом), с большой вероятностью можно предположить у больной изолированный инвазивный аспергиллез толстой кишки.

В научной литературе мы обнаружили 10 публикаций, в которых сообщают о 26 случаях изолированного микотического поражения кишечника. У 11 больных инвазивный аспергиллез кишечника был подтвержден гистологическим исследованием, что позволило нам провести сравнительный анализ опубликованных материалов [6, 10-18], включая наш клинический случай (табл).

Проанализировав данные исследования 12 представленных случаев, выявили, что возраст больных варьировал от 7 до 68 лет, медиана возраста – 43 года. Основными заболеваниями были: острый миелобластный лейкоз (7 пациентов), острый лимфолейкоз (2 пациента), апластическая анемия (2 пациента) и лимфома (1 пациент). Все больные получали

цитостатическую (10) или иммуносупрессивную (2) терапию, преднизолон применяли у одного пациента в составе иммуносупрессивной терапии. Поражение кишечника развилось у больных через 11-28 дней от начала ПХТ (медиана – 18 дней). У 11 пациентов выявили нейтропению перед развитием симптомов перитонита. Только 1 человек получал антифунгальную профилактику. Лихорадку наблюдали в 11 случаях, признаки кишечного кровотечения были у четырех больных. У всех пациентов отмечали симптомы, указывающие на воспаление кишечника с последующим развитием перитонита. Всем больным была произведена лапаротомия с резекцией пораженной кишки. В 100% случаев было характерным отсутствие диагностированного инвазивного микоза легких на момент гистологического подтверждения инвазивного поражения кишечника. Антифунгальную терапию проводили 4-м больным: двое получали амфотерицин В и двое – вориконазол. В последующем диссеминация инфекции возникла у троих больных с выявлением вторичных очагов в легких, у одного пациента, наряду с поражением легких, отмечали поражение печени.

Выживаемость в течение месяца составила 50% (6 пациентов), 1 пациент умер через 2 месяца при проведении индукции ремиссии после трансплантации кроветворных стволовых клеток. Оба пациента, получавшие вориконазол, выжили.

ВЫВОДЫ

В результате анализа 12 клинических случаев обнаружили, что пищеварительный тракт может представлять входные ворота для грибковой инфекции у иммунокомпрометированных пациентов.

Изолированное микотическое поражение кишечника – редкий вариант инвазивного микоза, который возникает у гематологических пациентов, получающих цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, на фоне агранулоцитоза. Клинические признаки неспецифичны, диагностика затруднена из-за невозможности применения инвазивных методов исследования. Эффективность теста на галактоманнан при данной локализации инвазивного микоза не доказана. Как правило, у больных развивается перитонит, требующий оперативного вмешательства.

Инвазивный микоз кишечника – тяжелая патология. Для успешного течения необходима резекция пораженного органа и последующая антифунгальная терапия. Препаратом выбора является вориконазол. Прогностически неблагоприятным фактором является сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е издание. – 2008. – 335 с.
2. Климко Н.Н. Инвазивный аспергиллез у гематологических и онкологических больных // Онкогематология. – 2006. – №1-2. – С. 98-99.
3. De Pauw et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46, №12. – P. 1813-21.
4. Segal B.H. et al., Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria (EORTC/MSG) // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47. – P. 675-677.
5. Singh N. and Paterson D.L. *Aspergillus* Infections in Transplant Recipients// Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18, №1. – P. 44-69.
6. Eggimann P., Chevrolet J.-C., Starobinski M., et al. Primary Invasive Aspergillosis of the Digestive Tract: Report of Two Cases and Review of the Literature //Infection. – 2006. – Vol. 34, № 6.
7. Marr K.A., Patterson T., Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy//Infect Dis. Clin. North Am. – 2002. – Vol. 16. – P. 875-894.
8. Libanore M., Prini E., Mazzetti M., et al. Invasive Aspergillosis in Italian AIDS patients //Infection. – 2002. – Vol. 30. – P. 341-345.
9. Шевяков М.А., Митрофанов В.С. Редкие микотические поражения системы пищеварения //Фарматека. – 2004. – №13 (90). – С. 69-74.
10. Weingrad D.N., Knapper W.H., Gold J., Mertelsmann R. *Aspergillus* peritonitis complicating perforated appendicitis in adult acute leukemia // J. Surg. Oncol. – 1982. – Vol. 19. – P. 5-8.
11. Cohen R., Heffner J.E. Bowel infarction as the initial manifestation of disseminated aspergillosis/ Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 877-879.
12. Marterre W.F. Jr, Mong A.T., Pulito A.R. Locally invasive aspergillosis of the bowel //J. Pediatr. Surg. – 1992. – Vol. 27. – P. 1611-1613.
13. Catalano L., Picardi M., Anzivino D., et al. Small bowel infarction by aspergillus //Haematologica. – 1997. – Vol. 82. – P. 182-183.
14. Shah S.S., Birnbaum B.A., Jacobs J.E. Disseminated aspergillosis inciting intestinal ischaemia and obstruction// Br. J. Radiol. – 2001. – Vol. 74. – P. 1145-1147.
15. Sousa A.B., Ferreira G., Veiga J., Carvalho A. Clinical picture: bowel infarction due to aspergillosis//Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 210.
16. Tresallet C., Nguyen-Thanh Q., Aubriot-Lorton M.H., et al. Small-bowel infarction from disseminated aspergillosis //Dis. Colon. Rectum. – 2004. – Vol. 47. – P. 1515-1518.
17. Enjoji Megumu et al. Localized Small-Bowel Infarction Caused by *Aspergillus* During Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia: Report of a Case // Surg. Today. – 2008. – Vol. 38. – P. 449-452.
18. Gharib A., Rakhshan A., Jadali F., Shamsian B.S. Primary Gastrointestinal *Aspergillosis* Presenting as Multiple Ulcerated Colonic Masses: a Case Report //Iranian J. of Pathol. – 2008. – Vol. 3, №3. – P. 167-169.

Поступила в редакцию журнала 09.02.2012

Рецензент: А.К. Мирзабалаева

