

Г.О. Сакал¹
Н.І. Горголь²
С.М. Потапов¹
О.В. Наумова¹
В.О. Волощук²

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.172-177>

УДК: 616.24-002.828:582.282.123]-036-091.8

ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АСПЕРГІЛЬОЗ (клініко-морфологічні спостереження)

¹ Харківський національний медичний університет

² КНП Харківської обласної ради
«Обласна клінічна лікарня»
Харків, Україна

Надійшла: 15.09.2025

Прийнята: 09.10.2025

Sakal H.O. , Horhol N.I. , Potapov S.M. , Naumova O.V. , Voloschuk V.O.  Generalized aspergillosis (clinico-morphological observations).

Kharkiv National Medical University; Communal non-commercial enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Generalized aspergillosis is a severe invasive mycosis with high lethality and complex intravital diagnostics. The causative agents are mainly *Aspergillus fumigatus*, less often *A. niger*, *A. flavus* and others. Infection occurs mainly by the airborne transmission, affecting the lungs with subsequent hematogenous dissemination and development of multiple organ failure. **Objective.** By the example of clinical and morphological observations to attract attention and raise the awareness of pathologists concerning generalized aspergillosis. **Methods.** Pathomorphological examination of the generalized aspergillosis using histological methods. **Results.** The main problems of diagnostics are low informativity of standard X-ray and bacteriological methods, a lengthy wait of the cultural studies results and frequent false negative serologic tests. The most informative modern methods are considered to be high-resolution spiral computer-aided tomography, determination of the galactomannan antigen level, bacteriological examination of sputum or biopsy material. The article presents two clinical and morphological cases of generalized aspergillosis with involvement of the lungs, kidneys, stomach, myocardium and brain. In both cases pathology was not diagnosed, what led to the ineffectiveness of treatment and fatal outcome. Pathomorphological studies confirmed *A. fumigatus* infection. **Conclusions:** 1. Doctors of any specialty who encounter diagnostically difficult cases of antibiotic-resistant diseases (diseases of the bronchopulmonary system, diseases of the ENT organs, septic conditions, etc.) must be alert for possible aspergillosis. 2. The existing problems of the antemortem clinico-laboratory diagnostics of aspergillosis require its improvement with the obligatory use of serological tests with determination of the galactomannan antigen level, bacteriology and microscopy of sputum, high-resolution spiral computer-aided tomography of organs of the chest and abdominal cavity which are the most informative modern examination methods for detecting generalized aspergillosis. 3. It is necessary to conduct a more in-depth study of biopsy and autopsy material with a detailed study of aspergillosis morphology.

Key words: generalized aspergillosis, clinical and laboratory diagnostics, pathomorphological examination.

Sakal HO, Horhol NI, Potapov SM, Naumova OV, Voloschuk VO. [Generalized aspergillosis (clinico-morphological observations)]. Morphologia. 2025;19(3):172-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.172-177>

 Sakal H.O. 0000-0002-1648-0585;  Horhol N.I. 0000-0003-2735-0310;

 Potapov S.M. 0000-0002-5718-3341;  Naumova O.V. 0000-0003-3222-5426;

 Voloschuk V.O. 0000-0003-1210-7764

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Цвілеві гриби роду *Aspergillus* мають широке розповсюдження в природі – їх знаходять у воді, ґрунті, пилу, у рослинах, що зазнають гниття, а також у вологих приміщеннях, підвалах, системах

вентиляції та водопостачання, харчових продуктах, на домашніх рослинах та квітах у горщиках. Серед десятків видів різноманітних грибів, що виділяються з пилу та повітря лікарняних приміщень, *Aspergillus* займає одне з перших місць.

Можливою є контамінація медичних інструментів (апарати штучної вентиляції легень, небулайзери та ін.) [1, 2].

Аспергільоз – мікотичне захворювання людини, яке спричиняють окремі види цвілевих грибів роду *Aspergillus*. Даний вид грибів нараховує більш ніж 100 різних видів [3], але лише 20 з них є патогенними для людини: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* та інші [4, 5]. Найбільше значення серед збудників аспергільозу має *Aspergillus fumigatus* [5], *Aspergillus niger* [6], *Aspergillus flavus* [7].

Аспергільоз є однією з найчастіших мікотичних інфекцій [8]. У разі інфікування грибами роду *Aspergillus* вони можуть стати джерелом поверхневих та глибоких уражень органів або систем. Оскільки зараження спорами *Aspergillus* здійснюється переважно аерогенним шляхом, найчастішою мішенню ураження стають легені [2, 3, 9].

Генералізований аспергільоз, відомий як дисемінований, є інвазійною формою аспергільозу, при якій гриб роду *Aspergillus* (найчастіше *Aspergillus fumigatus*) поширюється гематогенним шляхом за межі будь-якого ураженого органу з розвитком специфічного ураження багатьох органів. Генералізація відбувається внаслідок алергічної перебудови або деструктивного інфекційного процесу, що становить серйозну загрозу для життя пацієнтів [3, 10].

Зростання випадків генералізованого аспергільозу, який зазвичай має тяжкий перебіг, схильність до генералізації, високі, за відсутності своєчасного етіотропного лікування, показники летальності та певні труднощі прижиттєвої діагностики інфекції спонукають до удосконалення як клініко-рентгенологічної та лабораторної діагностики захворювання, так і поглибленого і детального вивчення морфології даної патології.

Мета

На прикладі клініко-морфологічних спостережень привернути увагу та підвищити обізнаність лікарів-патологоанатомів стосовно генералізованого аспергільозу.

Матеріали та методи

В статті представлено два випадки генералізованого аспергільозу. Отриману упродовж аутопсії тканину уражених органів було зафіксовано в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал піддавали стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації, після чого заливали парафіном. З приготованих таким чином блоків робили серійні зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічні методики виконували за прописами, що викладені в інструкціях з гістологічної техніки [11]. Проаналізовано недоліки клініко-лабораторної діагностики, визначено провідне значення спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) високої роздільної здатності, серологічної діагностики, бактеріологічного та біопсійного дослідження з

метою прижиттєвої діагностики захворювання. Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації (2013) та з урахуванням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей [12].

Результати та їх обговорення

За короткий час в прокуратурі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» нами вивчено два випадки генералізованого аспергільозу. Наводимо перший з них.

Хвору Ч., 64 років, було доставлено до КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» зі скаргами на загальну слабкість, біль в горлі та тілі, фебрильну температуру тіла. З анамнезу захворювання відомо, що впродовж тривалого періоду у жінки відзначались запаморочення зі втратою свідомості, з приводу яких невропатолог призначав інфузійну терапію. Після чергової внутрішньовенної інфузії хвора відчувала погіршення стану. При надходженні в стаціонар загальний стан хворої тяжкий через інтоксикаційний синдром. Функція зовнішнього дихання – субкомпенсована, при самостійному диханні сатурація 75%, після інсуфляції зволуженим киснем – 95%. Аускультативно відзначалось жорстке дихання, послаблене в нижніх відділах. Антитіла до ВІЛ не виявлені. Кров стерильна. Результат аналізу на лептоспіроз негативний. Бактеріологічне дослідження мазку з зіву та сечі – виділений *Staphylococcus aureus*.

Рентгенологічно у нижньо-медіальному відділі лівої легені виявлений пневмофіброз. Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку не виявила вогнищевих змін. КТ органів черевної порожнини виявила ознаки гепатоспленомегалії, портальної гіпертензії, жирового гепатозу, хронічного панкреатиту, пієлонефриту. Консультація лікаря-інфекціоніста – сепсис, невропатолога – дисциркуляторна енцефалопатія. Незважаючи на лікування, яке проводили у відповідності до призначень, загальний стан поступово погіршувався, відбулась зупинка ефективного кровообігу, була констатована клінічна смерть.

Дані патоморфологічного дослідження свідчать про те, що у хворої за життя мав місце генералізований аспергільоз (В 44.7) у формі септикопіємії з проявами деструктивної бронхопневмонії (рис. 1, 2), апостематозного нефриту, гнійно-некротичного гастриту, мікроабсцесів головного мозку (рис. 3, 4). При культуральному дослідженні була отримана культура *Aspergillus fumigatus*.

Причиною смерті стала поліорганна недостатність. І хоча клінічно було встановлено діагноз сепсису, однак не було визначено етіологію патологічного стану, і через це лікування було неефективним. Ні один з допоміжних методів дослідження не виявив характерних для аспергільозу змін внутрішніх органів.

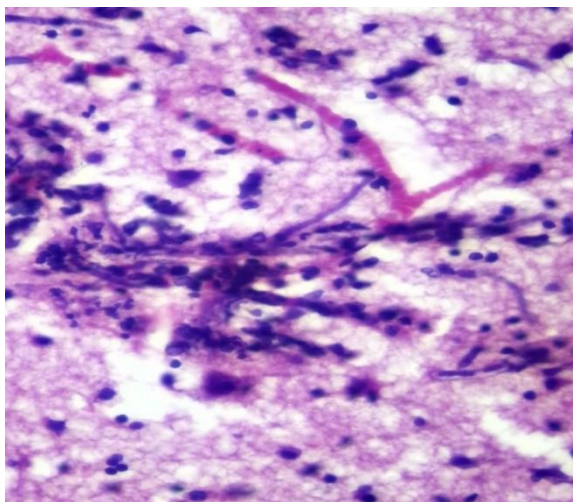


Рис. 1. Гіллястий міцелій *A. fumigatus* в легеневій тканині. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

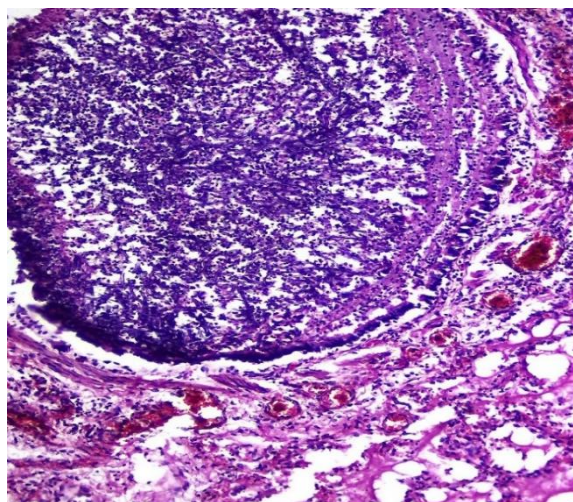


Рис. 2. Гіфи міцелію *A. fumigatus* в просвіті дрібного бронху. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

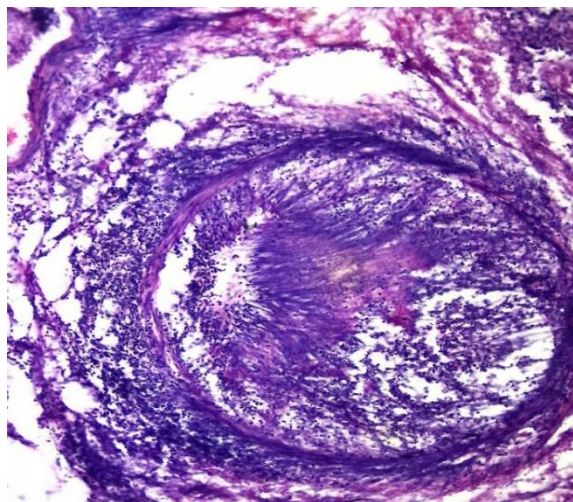


Рис. 3. Гіфи міцелію *A. fumigatus* в стінці шлунку. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 1000$.

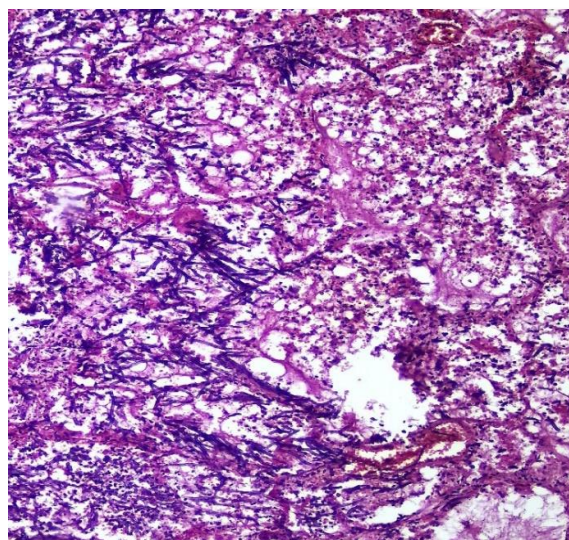


Рис. 4. Гіфи міцелію *A. fumigatus* в тканині головного мозку. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 1000$.

Другий випадок генералізованого аспергільозу.

Хвора С., 71 рік, поступила зі скаргами на кашель, задишку, загальну слабкість, підвищення температури. Протягом 4 тижнів лікувалась в районній міській лікарні з короточасним поліпшенням стану. Через тиждень після виписки стан хворої погіршився. Направлена до пульмо-алергологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» для обстеження та лікування. Об'єктивно: загальний стан хворої середньої тяжкості, шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, стопи та гомілки пастозні. Аускультативно – дихання жорстке, вологі дрібно-пухирчасті хрипи в нижніх відділах обох легень.

Рентгенологічно у нижніх частках обох легень – інфільтративні зміни; ознаки дифузного пневмофіброзу, дифузної емфіземи; внутрішньогрудна лімфаденопатія. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини виявила ознаки жирового гепатозу, хронічного пієлонефриту. Маркери вірусних гепатитів HBsAg і HCV – негативні. ШОЕ – 51 мм/год. Консультація невропатолога – дисциркуляторна енцефалопатія. Незважаючи на лікування, стан хворої погіршувався, на 8 день перебування у стаціонарі настала зупинка серцевої діяльності та була констатована біологічна смерть. Заключний клінічний діагноз: «Негоспітальна пневмонія, період розпалу. Хронічне обструктивне захворювання легень. Легенева недостатність».

Під час аутопсії виявлені ознаки хронічного обструктивного захворювання легень; також у нижніх частках множинні неправильної форми осередки темно-червоного і чорного кольору, щільної консистенції (рис. 5). Серце збільшене (маса 440,0 г) за рахунок обох шлуночків; міокард в'ялий, бурий, з дрібними сіруватими прошарками;

на поверхні нирок рубцеві западання та велика кількість дрібних жовтувато-зеленуватих горбиків діаметром 0,1-0,3 см. При культуральному дослідженні була отримана культура *Aspergillus fumigatus*.



Рис. 5. Масивні крововиливи і сіро-чорні осередки некрозу в легенях.

При гістологічному дослідженні: в легенях – великі ділянки некрозу і крововиливів, в яких виявляється міцелій гриба *Aspergillus fumigatus* (рис. 6) і дифузна змішано-клітинна запальна інфільтрація. Міокард: множинні осередки некрозу, в яких виявляється міцелій гриба *Aspergillus fumigatus* та змішано-клітинна запальна інфільтрація. Нирки: в осередках некрозу виявляється міцелій гриба *Aspergillus fumigates* та осередкова помірно виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація.

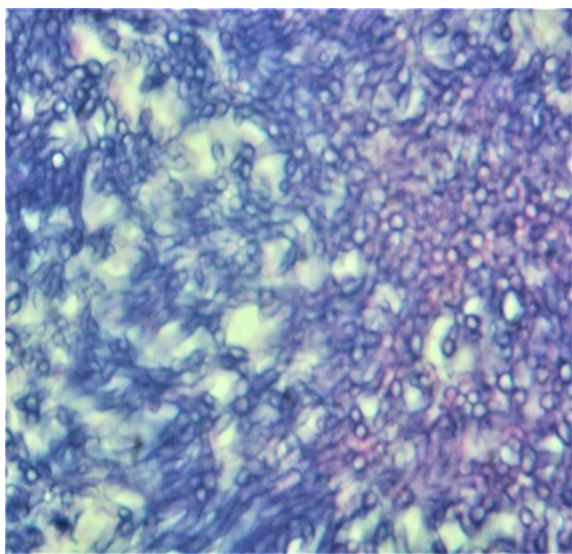


Рис. 6. Міцелярний гриб *A. fumigatus* в легеневої тканині. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

На підставі даних патоморфологічного дослідження встановлено діагноз генералізованого аспергильозу (В 44.7) з ураженням легень, міокарду та нирок. Як і в попередньому, в наведеному випадку клінічно діагноз не був встановлений. Ні один з допоміжних методів дослідження не був інформативним.

Оскільки аспергильоз є життєво небезпечним захворюванням, при підозрі на нього та для підтвердження діагнозу лікарю будь-якої спеціальності необхідно чітко слідувати стандартам діагностики. Основними сучасними методами діагностики аспергильозу є: СКТ органів високої роздільної здатності (не можна обмежуватися рентгенографією та КТ, які досить часто не виявляють патологічний процес), серологічна діагностика (виявлення аспергілус-антигену – галактоманану в бронхоальвеолярному змиві, в сироватці крові або біопсійному матеріалі); бактеріологічне дослідження, мікроскопія і посів мокротиння або біопсійного матеріалу [9, 13-15].

У випадках підтвердженого аспергильозу найголовніше – адекватно призначати антимікотичну терапію та прагнути якнайшвидше відновлювати рівень гранулоцитів і скасовувати імуносупресивну терапію [13, 14].

Водночас слід підкреслити, що діагностика захворювань, обумовлених грибами роду *Aspergillus*, є надскладною [9]. Так, при проведенні культурального дослідження бронхіальних змивів гриби *Aspergillus* висіваються тільки в 8-34% випадках, а визначення культури гриба займає досить тривалий час (3-5 доби). Тому керуватися тільки отриманням культури для початку терапії представляє відомий ризик для життя хворого. Метод визначення антитіл до аспергіл дає суперечливі і часто помилково негативні результати [16]. Виходячи з цього, незважаючи на відсутність переконливих доказів на користь інвазивного аспергильозу, лікарям доводиться призначати лікування, ґрунтуючись на припущення про дане захворювання у тяжких хворих з імунологічними порушеннями [17, 18].

Висновки

1. Лікарям будь-якої спеціальності, що стикаються зі складними в діагностичному сенсі випадками антибіотикорезистентних захворювань (хвороби бронхолегеневої системи, хвороби ЛОР-органів, септичні стани і т.і.) необхідно мати настороженість у відношенні можливого аспергильозу.

2. Існуючі проблеми прижиттєвої клініко-лабораторної діагностики аспергильозу потребують її удосконалення з обов'язковим застосуванням серологічного дослідження із визначенням рівня антигену галактоманану, бактеріології та мікроскопії мокротиння, СКТ високої роздільної здатності органів грудної і черевної порожнини, які є найбільш інформативними сучасними методами

обстеження для виявлення генералізованого аспергільозу.

3. Необхідно поглиблювати дослідження біопсійного і аутопсійного матеріалу з детальним вивченням морфології аспергільозу.

Перспективи подальших досліджень поля-

гають у поглибленому патоморфологічному вивченні випадків генералізованого аспергільозу.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела

References

1. Inglot A, Gniadek A, Tokarz Z, Krzyściak W, Papież M, Krzyściak P. Monitoring the Occurrence of *Aspergillus* in the Air of Intensive Care Units. *Microorganisms*. 2025;13(5):1099. doi: 10.3390/microorganisms13051099.
2. Krivets VA, Gavrysyuk IV. Pulmonary aspergillosis: clinical forms, diagnosis, treatment. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2015;(4):69-74.
3. Nezgodina OP, Tchorovsky MA. Invasive aspergillosis – an issue of the day. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2008;(4):59-72.
4. Kauffman CA, Mandel GL. *Atlas of Fungal Infection*. 2nd ed. Hamilton: Current Medicine LLC; 2006. 280 p.
5. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, Rediers H, Lievens B. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol*. 2017;10(2):296-322. doi: 10.1111/1751-7915.12367.
6. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006;91(7):986-9. PMID: 16757415.
7. Bertin-Biasutto L, Paccoud O, Garcia-Hermoso D, et al. Features of Invasive Aspergillosis Caused by *Aspergillus flavus* in France, 2012-2018. *Emerg Infect Dis*. 2025;31(5):1392. doi: 10.3201/eid3105.241392.
8. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(7):e428-e438. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.
9. Dyachenko VV, Bychkova SA, Taranukhin SS, Petukhova IP, Tumarova EM, Parkhotyk LI, et al. Clinical case of chronic necrotizing aspergillosis of the lungs in military man during hostilities. *Current Aspects of Military Medicine*. 2023;30(2):106-14.
10. Jayagopal AL, Shirani A, Cawcutt K, Chen J, Yuil-Valdes A, Zabad R. Disseminated Aspergillosis in a Patient With Neurosarcoidosis: Persistent Contrast Enhancement in CNS Despite Prolonged Antifungal Treatment: A Case Report. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2023;15:11795735231195756. doi: 10.1177/11795735231195756.
11. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. *Bancroft's theory and practice of histological techniques*. 8th ed. Oxford: Elsevier; 2019.
12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
13. Gashynova KYu, Kolisnyk NS, Dmytrychenko VV, Kaplan PY, Kuzhevskiy IV, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: the state of art and the clinical case. *Medicni perspektivi*. 2018;23(1):27-37. doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127204.
14. Steinmetz HT, Cornely OA. Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten. In: *Proceedings of the 5th International Symposium "Controversies in Diagnosis Mykosen"*; 2001:14-32.
15. Pueringer J, Stephens P, Pandya NK, Zaidi S. A Case of Invasive Pulmonary Aspergillosis vs. Pulmonary Aspergilloma in Immunocompromised Patient With Preexisting Lung Cavity. *Cureus*. 2022;14(8):e28073. doi: 10.7759/cureus.28073.
16. Potapov SN, Gorhol NI, Galata DI. Invasive pulmonary aspergillosis: clinical-morphological observations. *Experimental and Clinical Medicine*. 2017;2:27-9.
17. Henao-Martínez AF, et al. Invasive pulmonary aspergillosis real-world outcomes: Clinical features and risk factors associated with increased mortality. *Med Mycol*. 2023;61(9):1092-9. doi: 10.1093/mmy/myad086.
18. Peresada LA. Invasive pulmonary aspergillosis: a clinical observation. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2005;1:56-8.

Сакал Г.О., Горголь Н.І., Потапов С.М., Наумова О.В., Волощук В.О. Генералізований аспергільоз (клініко-морфологічні спостереження).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Генералізований аспергільоз є тяжким інвазійним мікозом із високою летальністю та складною прижиттєвою діагностикою. Збудниками виступають переважно *Aspergillus fumigatus*, рідше *A. niger*, *A. flavus* та інші. Інфікування відбувається головним чином аерогенним шляхом, уражаються легені з подальшою гематогенною дисемінацією та розвитком поліорганичних уражень. **Мета:**

на прикладі клініко-морфологічних спостережень привернути увагу та підвищити обізнаність лікарів-патологоанатомів стосовно генералізованого аспергільозу. **Методи.** Патоморфологічне дослідження генералізованого аспергільозу із застосуванням гістологічних методів дослідження. **Результати.** Основними проблемами діагностики є низька інформативність стандартних рентгенологічних та бактеріологічних методів, тривале очікування результатів культуральних досліджень і часті хибнонегативні серологічні тести. Найбільш інформативними сучасними методами вважаються спіральна комп'ютерна томографія високої роздільної здатності, визначення антигену – галактоманнану, бактеріологічне дослідження мокротиння або біопсійного матеріалу. У статті наведено два клініко-морфологічні випадки генералізованого аспергільозу з ураженням легень, нирок, шлунку, міокарду та головного мозку. В обох випадках клінічно діагноз не був встановлений, що зумовило неефективність лікування та летальний наслідок. Патоморфологічні дослідження підтвердили інфекцію *A. fumigatus*. **Висновки:** 1. Лікарям будь-якої спеціальності, що стикаються зі складними в діагностичному сенсі випадками антибіотикорезистентних захворювань (хвороби бронхолегеневої системи, хвороби ЛОР-органів, септичні стани і т.і.) необхідно мати настороженість у відношенні можливого аспергільозу. 2. Існуючі проблеми прижиттєвої клініко-лабораторної діагностики аспергільозу потребують її удосконалення з обов'язковим застосуванням серологічного дослідження із визначенням рівня антигену галактоманнану, бактеріології та мікроскопії мокротиння, спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності органів грудної і черевної порожнини, які є найбільш інформативними сучасними методами обстеження для виявлення генералізованого аспергільозу. 3. Необхідно поглиблювати дослідження біопсійного і аутопсійного матеріалу з детальним вивченням морфології аспергільозу.

Ключові слова: генералізований аспергільоз, клініко-лабораторна діагностика, патоморфологічне дослідження.