

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ КОЖНО-ЛИМФАТИЧЕСКИЙ СПОРОТРИКСОЗ У БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

¹Корнишева В.Г. (профессор кафедры)*, ²Васильева Н.В. (директор), ²Богомолова Т.С. (зав.лабораторией), ²Гудкова Ю.И. (врач-дерматовенеролог)

Кафедра дерматовенерологии¹, НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО², Санкт-Петербург, Россия

©Коллектив авторов, 2009

В статье описан случай диссеминированного споротриксоза у больной М., 77 лет, с хроническим идиопатическим миелофиброзом. Споротриксоз (кожно-лимфатическая форма) развился на фоне приема преднизолона (5-10 мг) в течение 4 лет. Лечение споротриксоза итраконазолом (300 мг/сутки, 16 недель) и флуконазолом (300 мг/сутки, 3 недели) в течение 19 недель было эффективным.

Ключевые слова: итраконазол, споротриксоз, *Sporothrix schenckii*, хронический идиопатический миелофиброз

DISSEMINATED LYMPHOCUTANEOUS SPOROTRICHOSIS IN A PATIENT WITH CHRONIC IDIOPATIC MYELOFIBROSIS

¹Kornisheva V.G. (professor of chair), ²Vasilieva N.V. (director), ²Bogomolova T.S. (head of laboratory), ²Gudkova J.I. (dermatovenerologist)

Chair of dermatovenerology, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2009

* Контактное лицо: Корнишева Вера Гавриловна
Тел.: (812) 511-58-21

The case of disseminated subcutaneous sporotrichosis caused by *Sporothrix schenckii* in 77-year-old woman with chronic idiopathic myelofibrosis have been described in the article. Sporotrichosis (the lymphocutaneous form) developed on the background of the prednisolon acceptance (5-10 mg) for 4 years. Treatment of sporotrichosis by itraconazole (300 mg/days, 16 weeks) and fluconazole (300 mg/days, 3 weeks) within 19 weeks was effective.

Key words: chronic idiopathic myelofibrosis, disseminated lymphocutaneous sporotrichosis, itraconazole, *Sporothrix schenckii*

ВВЕДЕНИЕ

Споротриксоз – подкожный микоз, наиболее распространенный в странах с тропическим и субтропическим климатом, в нашей стране встречается редко. Различные виды споротрихумов, выделенные из почвы, являются сапробами растений. Инфицирование человека происходит при повреждении или уколе кожи шипами, колючками растений, соломой, зернами, мхом, инфицированными *Sporothrix schenckii*. В связи с этим первые высыпания наблюдаются на руках и других открытых участках кожного покрова. У человека поражаются кожа, подкожная клетчатка, реже — слизистые оболочки и внутренние органы. Споротриксозом болеют люди, занимающиеся земледелием, чаще — садоводы, цветоводы. Некоторые животные (собаки, кошки, коровы, крысы и др.) также болеют споротриксозом и могут быть источником инфекции для людей. С конца 90-х годов регистрируют неуклонный рост заболеваемости споротриксозом в Бразилии [1]. За 4 года в Рио-де-Жанейро и его окрестностях зарегистрировали 497 случаев заболевания у людей и выявили 1056 кошек с диагнозом споротриксоза, подтвержденным культурально. У 67,4% больных имели место указания в анамнезе на укусы кошек или нанесение ими царапин [2]. Эти животные являлись источником инфекции, чем и объясняют эпидемическую вспышку споротриксоза в Бразилии [3]. У больных кошек *Sporothrix schenckii* обнаруживали в очагах поражения, в смывах со слизистой оболочки носа, зева, с когтей. У животных с диссеминированными формами инфекции выявляли грибы в крови и во внутренних органах. У здоровых кошек, имевших контакт с больными животными, в 3,6% случаев в смывах из зева высевали *Sporothrix schenckii* [4]. Также есть указания на инфицирование споротриксозом при контакте с больным животным без предшествующей травмы [5]. Причина зоонозной вспышки споротриксоза в Бразилии не выяснена. Споротриксоз развивается при проникновении гриба в организм через поврежденную кожу, через дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Распространение инфекции в организме происходит с током лимфы и крови. Для заболевания характерно появление множественных плотных, безболезненных узлов, преимущественно на верхних конечностях. Постепенно узлы размягчаются, вскрываются с образованием язв и последующим с формированием на их месте неправильной формы рубцов. При поражении вну-

трених органов заболевание может приобретать септическое течение [6]. При расположении очагов на лице нередко их диагностируют как проявление красной волчанки, при дальнейшем развитии очагов они становятся похожи на базалиому [7]. У больных с ВИЧ, циррозом печени, алкоголизмом споротриксоз приобретает диссеминированные формы с явлениями фунгемии, поражением слизистых оболочек и внутренних органов, что нередко приводит к летальному исходу [8,9].

Диагноз подтверждают микроскопией патологического материала, культуральным и гистологическим исследованиями. Гистологически при споротриксозе различают три варианта очагов поражения: «споротриксозный», при котором очаг состоит из массы эпителиоидных клеток, в центре которого – нейтрофилы или некротические массы, окруженные нейтрофилами. Вокруг очагов – слои плазматических клеток и лимфоцитов. Второй вариант – «туберкулоидный тип», когда центральная зона сливается с зоной эпителиоидных клеток, перемешивается с фибробластами, лимфоцитами, гигантскими многоядерными клетками типа Ланганса. По периферии – слой плазматических клеток. Третий вариант – типа «инородных тел», при котором формируется гранулема типа инородных тел, без пиогенного компонента. Тканевая форма возбудителя представляет собой округлые, почкующиеся клетки 3–5 мкм в диаметре, нерегулярно грамположительные. Определяют сигаровидные, округлые формы с несколькими почками, размером 0,7–3,0 мкм, характерные для вторичных фокусов инфекции. Астероидные тельца выявляют как при споротриксозе, так и при других инфекциях. Это – овальные или круглые базофильные клетки, 3–5 мкм в диаметре, от которых расходится эозинофильная субстанция до 10 мкм в диаметре [10].

В настоящее время препаратом первой линии остается концентрированный раствор йодистого калия, при лечении которым (4–32 недель) в 93% случаев V.K. Mahajan с соавторами получили выздоровление [11]. Чаще всего назначают итраконазол в дозе 100 мг/сутки в течение 3 месяцев [5, 6], иногда – сочетая его с приемом раствора йодистого калия. Пульс-терапия итраконазолом (400мг/сутки в течение одной недели с последующим 3-недельным перерывом, 3,5 пульса) была эффективной в 80% при лечении кожной формы споротриксоза [12]. Тербинафин в суточной дозе 250 мг – альтернатива назначению итраконазолу [13]. S.W. Charman и соавторы провели мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование 63 больных споротриксозом, 28 из которых получали тербинафин 500 мг/сутки, а 35 – 1000 мг/сутки. Большая часть пациентов была санирована за 12-24 недель. На основании результатов лечения оказалось, что доза тербинафина 1000 мг/сутки эффективнее, чем 500 мг/сутки [14]. Профилактика заболевания заключается в своевременной обработке кожи после травм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больная М., 77 лет, поступила в микологическую клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина СПб МАПО 16.02.2006 года с жалобами на безболезненные узловатые высыпания на верхних конечностях.

Из анамнеза заболевания известно, что в октябре 2005 года на тыльной поверхности правой кисти появился подкожный узел диаметром 0,5-0,6 см, безболезненный, подвижный, плотный на ощупь. Кожа над элементом имела синюшную окраску. Травмы кисти не было, однако летом больная регулярно работала на своем садовом участке. Через месяц после появления первичного элемента на правом предплечье, в области правого локтевого сустава появились идентичные высыпания, располагающиеся линейно по ходу лимфатических сосудов. Пациентка дважды обращалась к дерматологу по месту жительства, диагноз установлен не был. По рекомендации врача наружно применяла мази с хлорамфениколом, ацикловиrom, ихтиолом. Эффекта от лечения не было. Заболевание прогрессировало, появились высыпания на левом предплечье. В феврале 2006 года после консультации в ОБКВД больная с диагнозом «споротриксоз» была направлена на обследование и лечение в микологическую клинику.

Из анамнеза жизни известно, что больная родилась в Калининской области, проживает в Ленинградской области. Перенесенные заболевания: острый инфаркт миокарда – в 2000 г., артериальная гипертензия II ст. – в феврале 2002 г. При амбулаторном обследовании по поводу болей в тазобедренных суставах у пациентки были выявлены изменения в клиническом анализе крови. Больная была госпитализирована в гематологическое отделение Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ). В гемограмме от 11.02.02 г.: Нб – 118 г/л, тр. – $107 \cdot 10^9/\text{л}$, л. – $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево, бласты – 1%, э. – 4%, б. – 3%. УЗИ органов брюшной полости от 12.02.02 г.: спленомегалия +6,0 см по передней аксиллярной линии. Трепанобиопсия от 11.04.02: остеомиелофиброз, вероятно, вторичной природы. Больной был поставлен диагноз: хронический идиопатический миелофиброз, хроническая фаза. С марта 2002 г. принимает преднизолон 5-10 мг в сутки. Находится под наблюдением у гематолога ЛОКБ.

При поступлении в НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина общее состояние было удовлетворительным. Температура тела – 36,4 °С. Телосложение астеническое, питание пониженное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Язык влажный, обложен желтым налетом по всей поверхности. Пульс – 72 в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 0,5 см. Тоны сердца – ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке, в точке Боткина, на аорте. АД = 120/70 мм ртутного столба. Отеков не было. Частота дыхания – 16 в минуту. Дыхание – везикулярное, без хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги, край ровный, гладкий, безболезненный. Селезенка увеличена до +6,0 см. Поколачивание по пояснице было безболезненным с обеих сторон.

На коже тыльной поверхности правой кисти, левого

и правого предплечья по ходу лимфатических сосудов — небольшие узлы синюшной окраски, плотной консистенции, подвижные, диаметром до 1,0 см, покрытые гнойно-геморрагическими корочками, при пальпации которых отмечали флюктуацию (Рис. 1). Пальпация их была безболезненна. В области правого локтевого сустава располагался холодный абсцесс, синюшно-багрового цвета, с выраженной флюктуацией, безболезненный при пальпации.



Рис. 1. Больная М., 77 лет. Кожно-лимфатическая форма споротрихоза, высыпания на правом верхнем предплечье

Результаты обследования при поступлении:

- Клинический анализ крови от 16.02.06 г.: Нб — 108 г/л, эр. — $3,8 \cdot 10^{12}/л$, ЦП — 0,85, тр. — $130 \cdot 10^9/л$, л. — $14,6 \cdot 10^9/л$, п. — 5%, с. — 84%, э. — 3%, лимф. — 7%, мон. — 1%, СОЭ — 6 мм/ч.
- Биохимический анализ крови от 16.02.06 г.: билирубин — 17,5 ммоль/л, АЛТ — 13 МЕ/л, АСТ — 22 МЕ/л, креатинин — 69 ммоль/л, сахар — 3,8 ммоль/л.
- Общий анализ мочи от 16.02.06 г.: белок — 0, глюкоза — 0, лейкоциты — единичные в поле зрения, эпителиальные клетки — единичные в поле зрения, эритроциты — 0, бактерии — 0.
- ЭКГ от 16.02.06 г.: Синусовый ритм. Изменения в предсердиях. Гипертрофия левого желудочка.

С целью подтверждения споротрихоза было проведено микроскопическое и культуральное исследование пунктата узлов. При микроскопии при окраске PAS-методом отделяемого из подкожного абсцесса были обнаружены многочисленные PAS-положительные элементы: округлые 5–10 мкм, округлые почкующиеся, «сигаровидной» формы, abortивный мицелий, деструктурированные формы; заключение: обнаруженные тканевые формы схожи с таковыми при споротрихозе (Рис. 2).

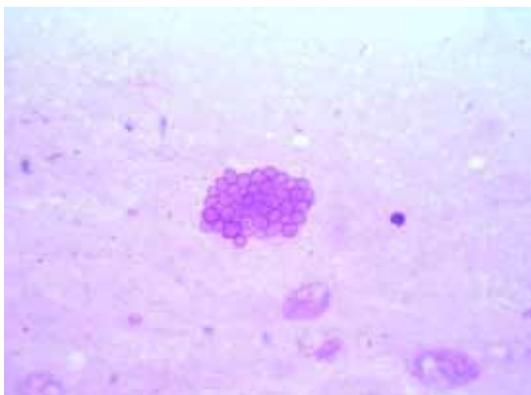


Рис. 2. Тканевая форма возбудителя споротрихоза. Многочисленные клетки возбудителя в отделяемом из свища. PAS-реакция. Ув. $\times 1000$

Были многократно проведены посевы отделяемого абсцессов, в одном из посевов был получен рост *S. schenckii* (Рис. 3, 4).

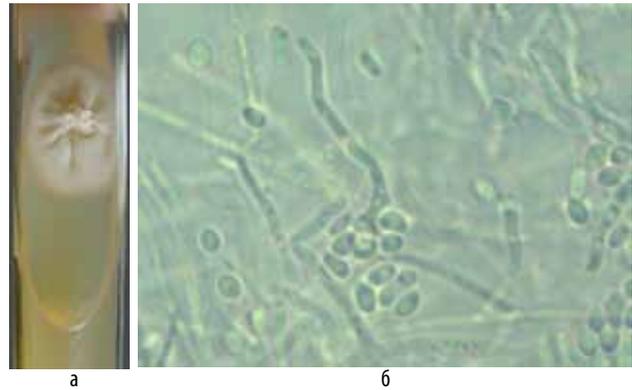


Рис. 3. а) Культура *Sporothrix schenckii* на агаре Сабуро. Рост в течение 18 суток при 23 °С.
б) Микроскопия культуры. Ув. $\times 1000$

Многократные посевы отделяемого подкожных абсцессов на дрожжевые и мицелиальные грибы были отрицательными. При исследовании на бактериобиоту был получен рост *Staphylococcus delphini*.

07.03.06 г. пациентке было выполнено иммунологическое исследование, заключение: лейкоцитоз ($24,1 \cdot 10^9/л$) за счет нейтрофилеза, снижена киллерная активность нейтрофилов; лимфопения ($0,964 \cdot 10^9/л$) и, соответственно, снижено абсолютное число всех субпопуляций лимфоцитов; снижена экспрессия на лимфоцитах активационных маркеров (рецепторов к ИЛ-2); снижены уровень IgA, индуцированная продукция ИФН- α (89 пг/мл) и ИФН- γ (111 пг/мл).

По данным УЗИ органов брюшной полости от 16.03.06 г., у пациентки выявляли спленомегалию (размеры селезенки 14,1 \times 6,0 см). Изменений размеров и структуры печени не было.

Для исключения поражения внутренних органов больной было выполнено дополнительное обследование. На рентгенограммах органов грудной клетки от 28.02.06 г. и от 05.04.06 г. очаговых и инфильтративных изменений в легких не определяли. На рентгенограмме костей правого и левого локтевого суставов видимых костно-деструктивных изменений не выявили. На основании данных анамнеза, результатов обследования больной был поставлен основной диагноз:

Споротрихоз, кожно-лимфатическая форма.

Сопутствующий диагноз:

Хронический идиопатический миелофиброз, фибротическая стадия. ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса. Атеросклероз аорты, коронарных, церебральных артерий. Атеросклеротический и постинфарктный (острый инфаркт миокарда в 2000 г.) атеросклероз. Артериальная гипертензия II ст. Риск сердечно-сосудистых осложнений IV.

Осложнения фоновых заболеваний:

Анемия, тромбоцитопения тяжелой степени.

С 31 марта 2006 г. пациентке было начато лечение итраконазолом в дозе 300 мг в сутки. Контроль биохимических показателей функции печени, почек, клинического анализа

крови, общего анализа мочи осуществляли каждые 10–14 дней. При микроскопии от 12.05.06 г. в содержимом разрешающегося подкожного абсцесса обнаружены единичные PAS-положительные округлые и сигаровидные клетки. Общий курс лечения итраконазолом составил 3 месяца. Лечение пациентка переносила удовлетворительно, развития нежелательных реакций не отмечали. На фоне проводимой терапии подкожные узлы, абсцессы на верхних конечностях постепенно разрешались, новых высыпаний с апреля не наблюдали.

Однако с июня 2006 года началось прогрессирование хронического миелофиброза: выросла анемия, тромбоцитопения, появилась резкая слабость, желтуха, подъемы температуры тела до 37–39 °С. С 5 по 18 июля больная находилась на стационарном лечении в гематологическом отделении ЛОКБ. В гемограмме от 06.07.06 г.: Нб – 368 г/л, эр. – $1,06 \cdot 10^{12}/л$, тр. – $12 \cdot 10^9/л$, л. – $6,0 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы: м. – 3%, мт. – 7%, п. – 17%, с. – 59%, э. – 1%, лимф. – 8%, мон. – 5%, СОЭ – 56 мм/ч. Биохимический анализ крови от 06.07.06 г.: билирубин – 11,5 ммоль/л, АЛТ – 9 МЕ/л, АСТ – 14 МЕ/л, креатинин – 83 ммоль/л, сахар – 3,8 ммоль/л. Было проведено переливание эритроцитарной массы №4, 1 дозы тромбоцитарной взвеси, суточная доза преднизолона увеличена до 20 мг в сутки.

В связи с прогрессированием гематологического заболевания итраконазол был отменен с 03 июля 2006 года. Пациентка была переведена на прием флуконазола (300 мг в сутки). На фоне проводимой антифунгальной терапии явления споротрихоза постепенно разрешались. Клинические проявления споротрихоза перестали полностью определяться в конце июля 2006 года. В августе 2006 года появились боли в икроножных мышцах, развилась общая слабость и больная скончалась от сердечной недостаточности.

Неблагоприятный исход обусловлен возрастом больной и тяжелым заболеванием крови, по поводу которого пациентка была вынуждена принимать глюкокортикостероиды.

ОБСУЖДЕНИЕ

Споротрихоз встречается в трех клинических формах: кожной форме, когда в ответ на внедре-

ние возбудителя формируется в толще кожи узелок плотно-эластичной консистенции, сначала не спаянный с кожей и подлежащей тканью. В дальнейшем, по мере роста и превращения его в опухолевидное образование, кожа над узлом приобретает темно-красную окраску, некротизируется, образуется язва с неровными мягкими подрытыми краями, со скудным гнойным отделяемым, частью покрытая желтоватобурой корочкой – споротрихозный шанкр. Вторая клиническая форма (кожно-лимфатическая) развивается спустя несколько недель, месяцев, когда инфекция распространяется по лимфатическим путям и возникают по ходу лимфатических узлов один узел за другим — это вторичные узлы, которые претерпевают ту же эволюцию. Начальный споротрихозный шанкр может зарубцеваться без лечения, но вторичные узлы, язвы существуют длительно. Третья клиническая форма характеризуется развитием многочисленных плотных подкожных узлов на различных участках кожного покрова, что свидетельствует о гематогенном их распространении, одни из них вскрываются, другие – не имеют склонности к изъязвлению. Это диссеминированная кожно-лимфатическая форма, которая была у больной. При вскрытии узлов образуются длительно не заживающие язвы с гнойным отделяемым. На месте заживших язв остаются рубцы линейной и звездчатой формы с ободком пигментированной кожи. Для диссеминированной формы характерно тяжелое течение, приводящее к летальному исходу. Применение глюкокортикостероидов и иммунодефицитные состояния predispose к диссеминации инфекции [7–9]. Часто у этой группы больных нет указаний на предшествующую травму кожи. В научной литературе имеются сообщения о поражении слизистых оболочек полости рта грибами *Sporothrix schenckii* у больных, применяющих ингаляторы с кортикостероидами [15]. Кортикостероиды, подавляя местную резистентность, способствуют более быстрому и генерализованному распространению инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barros M.B., Schubach Ade O., do Valle A.C., et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases// Clin. Infect. Dis.- 2004.- Vol.15, №38(4).-P.529-535.
2. Schubach A., Schubach T.M., Barros M.B., Wanke B. Cat-transmitted sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil// Emerg. Infect. Dis.- 2005.-Vol. 11, №12. -P.1952-1954.
3. Schubach A., Barros M.B., Wanke B. Epidemic sporotrichosis// Curr. Opin. Infect. Dis. –2008.- Vol. 21, №2.- P.119-121.
4. Schubach T.M., de Oliveira Schubach A., dos Reis R.S. Sporothrix schenckii isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil// Mycopathologia. –2002.-Vol. 153, «2-P.83-86.
5. Schubach A., de Lima Barros M.B., Schubach T.M. Primary conjunctival sporotrichosis: two cases from a zoonotic epidemic in Rio de Janeiro, Brazil//Cornea.- 2005.- Vol. 24, №4-P.491-493.
6. Ramos-e-Silva M., Vasconcelos C., Carneiro S. Sporotrichosis// Clin. Dermatol. — 2007.- Vol. 25, №2.-P.181-187.
7. Sharma N.L., Mehta K.I., Mahajan V.K. Cutaneous sporotrichosis of face: polymorphism and reactivation after intralesional triamcinolone //Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.- 2007.- Vol. 73, №3. -P.188-190.
8. Silva-Vergara M.L., Maneira F.R., De Oliveira R.M., et al. Multifocal sporotrichosis with meningeal involvement in a patient with AIDS//Med. Mycol.- 2005.- Vol. 43, №2. -P.187-190.
9. Salvador Fonseca-Reyes, Francisco J. Lopez Maldonado, et al. Extracutaneous sporotrichosis in a patient with liver cirrhosis// Note Rev. Iberoam. Micol.- 2007.- Vol. 24-P. 41-43.

10. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов.- СПб: Изд.Дом СПбМАПО, 2004.-187 с.
11. Mahajan V.K., Sharma N.L., Sharma R.C., et all. Cutaneous sporotrichosis in Himachal Pradesh// India Mycoses.- 2005.- Vol. 48, №1. -P.25-31.
12. Bonifaz A., Fierro L., Saúl A., et all. Cutaneous sporotrichosis. Intermittent treatment (pulses) with itraconazole// Eur. J. Dermatol.- 2008.- Vol. 18, №1. -P.61-64.
13. Morishita N., Yamazaki K., Ninomiya J., et all. A case of lymphocutaneous sporotrichosis// Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.- 2001.- Vol. 42, №3. -P.149-154.
14. Chapman S.W., Pappas P., Kauffmann C., et all. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day(-1)) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis// Mycoses .- 2004.- Vol. 47, №1-2. -P.62-68.
15. Zhou H., Asuncion A., Love G.L. Laryngeal and respiratory tract sporotrichosis and steroid inhaler use// Arch. Pathol. Lab. Med.-2003.- Vol. 127.-P. 893-894.

Поступила в редакцию журнала 15.04.09

Рецензент: Ф.А. Зверькова

