

Кожно-лимфатический споротрихоз (клинический случай)

А. Б. Яковлев, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами
Президента России, Москва

Cutaneous lymphatic sporotrichosis (clinical case)

A. B. Yakovlev

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Описан клинический случай споротрихоза, и приведены основные сведения в помощь практическому врачу. Представлен перечень отдельных нозологий, в том числе в фотографиях, с которыми следует дифференцировать кожно-лимфатический споротрихоз.

Ключевые слова: споротрихоз, микозы кожи и подкожной клетчатки.

Summary

A clinical case of sporotrichosis is described and basic information is provided to help the practitioner. The list of nosologies, including photographs, to which should be differentiated the cutaneous-lymphatic sporotrichosis, is presented.

Key words: sporotrichosis, mycosis of the skin and subcutaneous tissue.

Споротрихоз (синонимы: болезнь Шенка–Берманна, болезнь Дори, болезнь любителей роз, ринокладриоз) – глубокий микоз подострого или хронического течения с поражением кожи, подкожной клетчатки, слизистых, лимфатической системы; висцеральные органы и кости поражаются редко [1, 2, 3].

Код по МКБ-10: B42.

Возбудитель *Sporothrix schenckii* относится к нитчатым грибам, гиомицетам, обладает диморфизмом, то есть существует в мицелиальной (плесневой) и дрожжевой формах [4]. Во внешней среде при температуре 26 °С преобладает мицелиальная фаза, при паразитировании в живом организме – дрожжевая [2, 5].

Sporothrix schenckii – облигатный аэроб. Дрожжевые клетки овальной или сигарообразной формы (челноки). В культурах развиваются как мицелиальная, так и дрожжевая формы [1].

Гриб распространен повсеместно, обитает в почве, сене, соломе; заражение происходит через царапины шипами растений или когтями животных, контаминированных грибом [3, 6, 7].

Естественная восприимчивость людей – высокая. Заболеть могут



Рисунок 1. Споротрихоз кожно-лимфатический. Совместное с Е.В. Козловой наблюдение.

и люди с сохраненным иммунитетом, работающие в контакте с землей, колющими растениями, лесоматериалами, сеном и получившие в ходе этой деятельности травму с нарушением целостности кожного покрова [2].

Кроме человека, к споротрихозу чувствительны лошади, мулы, крупный рогатый скот, собаки, котята (взрослые кошки относительно резистентны). Из лабораторных животных болеют мыши, крысы, хомяки [8].

Инкубационный период – от недели до 6 месяцев, в среднем 3–4 недели. Факторы риска: сахарный диабет, алкоголизм, ВИЧ, лейкоз [9, 10, 11].

Клиническая картина

Споротрихозный шанкр – первичный аффект, который наблюдается на коже в 40 % случаев в виде папулы, узла или пустулы на месте травмы с последующим изъязвлением, имеется реакция регионарных лимфоузлов [1, 12].

Лимфатический споротрихоз наблюдается в 60 % случаев при распространении инфекции из первичного очага по лимфатическим сосудам, лимфангит в виде плотного толстого тяжа с множественными узлами по ходу дренирующего лимфатического сосуда [1, 3, 7].

Кожный споротрихоз – множественные язвы и бляшки, напоминающие эктиму или гангренозную пиодермию, на инфильтрированном основании. Вообще большинство глубоких микозов, в особенности микозы кожи и подкожной клетчатки, протекают с клинической картиной хронической язвенно-вегетирующей пиодермии [1, 7].

Клинический случай

Пациентка К., 64 лет, обратилась к дерматологу с жалобами на высыпания на коже правой кисти, сопровождавшиеся слабой болезненностью и иногда зудом.

Больна около 8 дней. Заболевание связывала с травмой щекой во время работы в огороде. Самостоятельно применяла растворы йода, бриллиантовой зелени – это уменьшало зуд, но практически не влияло на сами высыпания. К дерматологу пациентка решила обратиться в связи с появлением новых высыпаний на конечности, располагавшихся линейно.

St. localis. Кожный процесс хронически воспалительный, асимметричный, локализован на коже тыла третьего пальца правой кисти, на тыле собственно кисти с переходом на разгибательную поверхность дистальной трети правого предплечья. Процесс представлен узлами эпидермо-дермального залегания размером до 1,5 см с изъязвленной поверхностью; цвет узлов синюшно-красный. Узлы расположены четкообразно, на дистальной трети предплечья между ними пальпируется слегка болезненный тяж (лимфатический сосуд).

Результаты лабораторных исследований

Общеклинический анализ крови: лейкоцитоз $17 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула: нейтрофилы сегментированные – 55%, палочкоядерные – 6%, эозинофилы – 5%, лимфоциты – 25%, базофилы – 0%, моноциты – 9%.

Общеклинический анализ мочи без особенностей.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 64 г/л, креатинин – 88,4 мкмоль/л, билирубин

общий – 16,9 мкмоль/л, мочевиная кислота – 357 мкмоль/л, мочевиная – 5,8 ммоль/л, глюкоза – 6,2 ммоль/л, холестерин – 6,5 ммоль/л.

На основании анамнеза и характерной клинической картины был выставлен предварительный диагноз «кожно-лимфатический споротрихоз».

С целью подтверждения диагноза с одного из узлов на правой кисти была взята биопсия (с захватом зоны изъязвления). Биопсийный материал разделен на три части: 1) выполнена ПЦР с целью выявления генетического материала гриба *Sporothrix schenckii*; 2) выполнено патоморфологическое исследование с окраской части материала по Романовскому–Гимзе – выявлены «астероидные тельца» в дерме; 3) выполнен посев на диагностическую среду Сабуро – роста не получено.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет второго типа (принимает метформин), остеохондроз позвоночника, варикозный симптомокомплекс, гипертоническая болезнь степени Па.

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований выставлен окончательный диагноз кожно-лимфатического споротрихоза.

Проведено лечение: итраконазол по 400 мг в сутки 4 недели, затем по 200 мг в сутки еще 8 недель. Наружно на язвочки наносили амфотерициновую мазь два раза в день 2 месяца.

В результате своевременно начатого лечения отмечено быстрое, в течение 2 недель, заживление язвочек. Но обратная динамика узлов была замедленна. Свежих высыпаний больше не появлялось. Заживление язвочек произошло через месяц от начала лечения.

Поскольку рассасывание инфильтратов проходило недостаточно быстро, пациентке рекомендовали выполнять различные бытовые работы руками в предельно горячей воде, например, стирать белье при температуре воды 42 градуса и выше. Пациентка выполняла эту рекомендацию с удовольствием, и в течение последующих 3 недель была отме-

чена выраженная положительная динамика кожного процесса в виде рассасывания узлов.

Таким образом, общая продолжительность лечения данной формы споротрихоза составила около 3 месяцев.

Другие формы споротрихоза [1, 7, 13]:

- *диссеминированный споротрихоз* возникает при гематогенной диссеминации, начинается с появления многочисленных подкожных узлов, спаянных с окружающими тканями и вскрывающихся свищами;
- *висцеральный споротрихоз* – нефриты, орхиты, эпидидимиты, реже – пневмониты, гуммы ЖКТ, печени, селезенки;
- *споротрихозный менингит*;
- *костно-суставной споротрихоз*;
- иногда встречаются *аллергические споротрихозы*!

Диагноз ставят на основании биопсии, обнаружения возбудителя в мазке – отпечатке с поверхности язв; окраска материала по Граму, посев, ПЦР [9, 13, 14].

Основа лабораторной диагностики [11, 13]: 1) выделение культуры; 2) обнаружение так называемых астероидных телец в биопсийном материале или мокроте с окраской по Романовскому–Гимзе.

«Астероидное тельце» – округлое толстостенное образование с клеткой гриба в центре, размером до 80 мкм и отходящими в разные стороны нитями-лучами (феномен Хепли–Слендора). В тканях их относительно мало, поэтому чувствительность микроскопии и гистологии не более 30% [2, 6].

Серологические реакции и кожно-аллергологические пробы часто дают ложноположительные результаты [15].

При выращивании гриба в различных температурных режимах можно получить различные фазы его существования [2]:

- при температуре 26 °C на картофельном агаре через 1–2 неде-



Рисунок 2. Хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия. Собственное наблюдение.



Рисунок 3. Фелиноз (болезнь «кошачьей царапины»). Собственное наблюдение.

ли вырастают кремового цвета макроколонии – преимущественно мицелиальная фаза;

- при температуре 37 °С на агаре с экстрактом сердечно-мозговой ткани и 5 %-ной кровью барана получают преимущественно дрожжевую фазу (цвет макроколоний бежевый).

Патогистология кожных поражений: неспецифический гранулематозный инфильтрат из плазматических эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова–Лангханса, макрофагов, среди которых удается обнаружить веретенообразные клетки возбудителя [16]. Последние появляются преимущественно в мицелиальной фазе. Почкующиеся клетки гриба (дрожжевая фаза) хорошо выявляются при классической окраске гематоксилин-эозином, они имеют розовый цвет.

Мицелиальная фаза лучше видна при окраске по Гомори–Грокотту (импрегнация серебром): элементы гриба выглядят черными [2, 15, 16].

Дифференциальный диагноз кожной формы споротрихоза

Скрофулодерма, хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия (рис. 2), лейшманиоз, хромомикоз, бластомикоз, сибирская язва, туляремия, фелиноз (рис. 3), первичный сифилис, гистоплазмоз, кожный лейшманиоз, саркоидоз (рис. 4), гранулема купальщика [1, 7, 9].

При дифференциальной диагностике висцеральных поражений следует иметь в виду туберкулез легких, нокардиоз, остеомиелит, ревматизм, ревматоидный артрит, бактериальную пневмонию, легочный саркоидоз [2].



Рисунок 4. Саркоидоз крупноузловатый. Собственное наблюдение.

Возбудитель споротрихоза чувствителен к амфотерицину В и азолам: МИК для амфотерицина В – 0,25–2,00 мг/л, итраконазола – 0,003–8,000 мг/л, вориконазола – 0,5–8,0 мг/л [5].

Лечение

В эру до изобретения антимикотиков для лечения этой патологии и эрадикации гриба применялся раствор калия йодида 50%, его давали по 3–6 г в сутки на протяжении 4–5 месяцев. Естественно, такое лечение сопровождалось всевозможными осложнениями, из которых ведущими были явления йодизма, начиная от кожных специфических пустулезных высыпаний и заканчивая заболеваниями щитовидной железы [17]. Однако лечение препаратами йода до сих пор актуально в ветеринарной микологии [8].

На сегодняшний день наиболее эффективными препаратами для лечения споротрихоза являются химиотерапевтические антимикотики из группы азолов [1, 7, 17]:

- итраконазол по 200–600 мг в сутки (методика выбора);
- флуконазол 200–400 мг в сутки;

В отдельных работах можно еще встретить упоминание о кетоконазоле, который применялся при споротрихозе в дозе 400–800 мг в сутки: этой методикой пользовались в 1985–1995 годах, и она на своем этапе развития медицины была весьма актуальна, поскольку позволяла избежать многих осложнений, связанных с длительным применением раствора йодида калия [17]. Однако и кетоконазол на сегодняшний день перестал удовлетворять требованиям, предъявляемым к препаратам длительного использования: при его применении в рекомендуемых для лечения споротрихоза дозировках в течение 3–6 месяцев неизбежно возникновение нежелательных явлений в 20–25 % случаев, что не соответствует требованиям GMP [17].

При диссеминированном и висцеральном споротрихозе лечение начинают с внутривенных вливаний амфотерицина В в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки, на курс – до 1,0–2,5 г [1, 2].

Вориконазол применяют либо внутривенно капельно (в первый день по 6 мг/кг в сутки, затем по 4 мг/кг в сутки), либо по 400 мг внутрь (взрослому).

Физиотерапия: при кожной форме споротрихоза иногда практикуют нагревание пораженной конечности свыше 42 °С.

Признанным альтернативным методом лечения споротрихоза является длительная терапия тербинафином по 250 мг в сутки в течение 4–6 месяцев [12]. Данная методика является наиболее щадящей, с точки зрения безопасности, поскольку тербинафин обладает наилучшим ес

профилем из всех известных антимикотиков. Однако он недостаточно активен против дрожжевой фазы, которая у гриба *Sporothrix schenckii* встречается с той же частотой, что и мицелиальная.

Но ни одна из перечисленных методик, в том числе и сочетанное применение двух антимикотиков, не способствует сокращению сроков терапии!

В заключение следует подчеркнуть, что микозы кожи и подкожной клетчатки, к которым относятся хромомикоз и споротрихоз, в России отнюдь не являются спорадическими в отличие от большинства глубоких микозов. Поскольку инфицирование и последующее развитие заболевания так или иначе связаны с травмой в процессе сельскохозяйственной деятельности (в большинстве случаев), эти микозы кожи и подкожной

клетчатки представляют для нашей страны довольно актуальную проблему. Следует отметить как весьма положительное явление «короткий маршрут» нашей пациентки от момента обращения до постановки окончательного диагноза, что свидетельствует о том, что врачи на местах (по крайней мере дерматологи) довольно хорошо знакомы с данной патологией.

Список литературы

1. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: «БИНОМ», 2003. 440 с.
2. Бурова С. А. Глубокие микозы. // Дерматовенерология. Национальное руководство. / Под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 896 с.
3. Кашкин П. Н., Шеклаков Н. Д. Руководство по медицинской микологии. М.: Медицина, 1978. 335 с.
4. Каталог мицелиальных грибов (Catalogue of filamentous fungi). М. СПб: Национальная академия микологии, 2001. 40 с.
5. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов: пер. с англ. М.: Мир, 2001. 486 с.
6. Елинов Н. П. Краткий микологический словарь [для врачей и биологов]. СПб: International Clinic & Hospital MEDEM, 2004. 174 с.
7. Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal infection. Diagnosis and management. Oxford, 1997; 2nd ed. 250 p.
8. Кузнецов А. Ф. Ветеринарная микология. Учебное пособие для вузов. 2-е изд., испр. и доп. М.: Издательство Юрайт, 2020. 345 с.
9. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2007. С. 124–178.
10. Кулага В. В., Романенко И. М., Афонин С. Л., Кулага С. М. Грибковые болезни и их осложнения. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 688 с.
11. Медицинская микология. Руководство для врачей. / Под ред. проф. В. Б. Сбойчакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.
12. Родионов А. Н., Заславский Д. В., Сыдинов А. А. Дерматология. Иллюстрированное руководство по клинической диагностике... Под ред. Родионова А. Н. М.: Издательство «Граница», 2018. 944 с.
13. Атлас грибковых заболеваний. / Под ред. К. А. Кауфман, Д. Л. Мандела; пер. с англ. под ред. Ю. В. Сергеева. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 240 с.
14. Аравийский Р. А., Климко Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2004. 186 с.
15. Principles and practice of clinical mycology. // Ed. by Kibbler C. C., Mackenzie D. W. R., Odds F. C. – Chichester – New-York – Toronto – Singapore: J. Wiley & sons, 1996. 276 p.
16. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека. СПб, 2005. 432 с.
17. Суколин Г. И. Иллюстрированная клиническая дерматология. М., 2009. 248 с.

Для цитирования: Яковлев А. Б. Кожно-лимфатический споротрихоз (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020; (24): 82–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-82-85>.

For citation: Yakovlev A. B. Cutaneous lymphatic sporotrichosis (clinical case). Medical alphabet. 2020; (24): 82–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-82-85>.



**Teva продает фармпредприятие
в Ярославле группе компаний «Р-Фарм»**



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Фирма Teva объявила о продаже фармацевтического предприятия, расположенного на территории Ярославского индустриального парка, группе компаний «Р-Фарм». Завод сертифицирован по стандарту GMP, расположен на участке площадью 19 га и включает 13 тыс. кв. м производственных помещений. На нем производятся препараты, предназначенные для лечения заболеваний в области кардиологии и неврологии, а также эндокринологии. Проектная мощность составляет почти 2 млрд таблеток в год.

Решение Teva о продаже завода в Ярославле соответствует стратегии работы глобальной сети компании, которая была спланирована для оптимизации общей конкурентоспособности и адаптации производственных мощностей под рыночный и пациентский спрос.

Условия сделки о продаже площадки включают пятилетнее соглашение, в течение которого «Р-Фарм» будет выступать в роли производственного партнера компании Teva для обеспечения доступа пациентов к препаратам Teva, которые в настоящее время производятся на предприятии в Ярославле. Кроме того, «Р-Фарм» сохранит рабочие места сотрудников, чтобы обеспечить стабильность работы площадки и плавный переход.

«Мы рады объявить о новой вехе в истории «Р-Фарм» и с нетерпением ждем, когда завод в Ярославле и его сотрудники присоединятся к нашей команде. Комплекс Teva –

современное фармацевтическое предприятие, и подобная сделка хорошо согласуется с нашими стратегическими планами по увеличению объемов производства. Группа компаний продолжает расширять портфель продуктов, пополнять его собственными разработками и локализованными препаратами наших партнеров. Рост производства позволит сделать эти лекарства доступнее для российских пациентов», – прокомментировал Василий Игнатьев, генеральный директор «Р-Фарм».

«Несмотря на продажу производственного предприятия, стратегические цели Teva в России остаются неизменными. Наша компания стремится улучшить жизнь российских пациентов, и российский рынок является одним из приоритетных для нашего бизнеса», – отметил Эрик Рош, старший вице-президент, глава кластера «Teva Россия, Евразия, Турция, Ближний Восток и Африка», генеральный директор «Teva Россия».

- Teva и «Р-Фарм» планируют сохранить для пациентов доступность препаратов, производимых на заводе в Ярославле
- На мощностях завода продолжают производиться лекарственные средства для лечения социально значимых заболеваний в области кардиологии, неврологии и эндокринной системы, востребованные на российском рынке
- После получения необходимых разрешений от антимонопольных органов завод в Ярославле перейдет от Teva в собственность группы компаний «Р-Фарм», а сотрудники завода станут частью команды «Р-Фарм»