



ЯЗВЕННЫЙ БЛАСТОМИКОЗ КОЖИ

Рахматов А.Б., Икрамова Н.Д., Собиркулов Ш.У.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

ТЕРИНИНГ ЯРАЛИ БЛАСТОМИКОЗИ

Рахматов А.Б., Икрамова Н.Д., Собиркулов Ш.У.

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент ш.

ULCERATED BLASTOMYCOSIS OF THE SKIN

Rakhmatov A.B., Ikramova N.D., Sobirkulov Sh.U.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology » Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@dvkm.uz

Резюме. Тери бластомикози диагностикаси ва давосида клиник ахаитяти саволлари келтириб утилмоқда.

Калит сузлар: бластомикози, клиника, диагностика, даволаш.

Abstract. The issues of clinical features, diagnosis and treatment of skin blastomycosis are considered.

Key words: skin blastomycosis, clinic, diagnosis, treatment.

Проблема грибковых заболеваний кожи в XXI является весьма актуальной, так как патогенные грибы поражают различные биологические объекты (кожа, слизистые, кости и др.) и их патогенные свойства только повышаются, тем более пандемия короновиральной инфекции будет иметь следовые реакции еще многие годы [2,3,5,11,13]. В настоящее время регистрируются заболевания, этиологическими факторами которых являются ранее рассматриваемые сапрофитные грибы, а именно, дрожжевые грибы. На сегодня доказана патогенетическая значимость дрожжевой инфекции в развитии и течении многих дерматозов (псориаз, атопический дерматит и др.) [6,7,12].

Группа экспертов торакального американского общества выступили с заявлением о лечении грибковых инфекций с рекомендацией сосредоточиться на трех первичных проблемах:

1. эндемические микозы, включая гистоплазмоз, споротрихоз, бластомикоз и кокцидиоидоз;

2. микозы у иммунодефицитных и критически больных пациентов, включая криптококкоз, аспергилез, кандидоз и пневмоцистную пневмонию;

3. редкие и вновь выявляемые микозы [17].

По данным Saccante M. et Wood G.L. [18], бластомикоз относят к трем главным североамериканским микозам, наряду с гистоплазмозом и кокцидиоидозом. Бластомикоз впервые описал Gilchrist в 1894 году в Балтиморе (США). В ранних научных изданиях указывали кожные проявления болезни, поэтому её считали кожной, а не общим заболеванием. Первоначально, Gilchrist, по

ошибке, приписывал инфекцию протозойному микроорганизму, но позже он и Stokes (1896) идентифицировали грибок как причину болезни и назвали возбудитель *Blastomyces dermatitidis*. Имеются сообщения о 500 случаях, зарегистрированных между 1993 и 2003 годами, которые произошли в Арканзасе, штатах Кентукки, Миссиссипи, Северной Каролине и других штатах. В 2002 году в США бластомикоз был установлен у 703 взрослых и детей [18].

Необходимо указать, что ботаник Naegeli назвал дрожжевые грибы бластомицетами, Buschke заболеваниям, вызываемым дрожжевыми грибами, дал название бластомикоза. Известно, что заболевания глубоким бластомикозом кожи у человека никогда не встречаются как эпидемические или эндемические. В то же время представление об этих заболеваниях, как о редко встречающихся, единичных, носящих казуистический характер, не вполне правильно. Заболевания глубоким бластомикозом кожи у людей часто остаются нераспознанными и неправильно диагностируются.

Морфологически дрожжи представляют собой одноклеточные растительные микроорганизмы, размножающиеся путем почкования или деления. Истинные дрожжевые клетки характеризуются тем, что они не образуют мицелия. Но в природе существует также и группа дрожжеподобных грибов, главным отличием которых от истинных дрожжевых грибов является способность образовывать мицелий. Дрожжеподобные грибы могут быть патогенными для человека [8].

Учение о бластомикотических заболеваниях у человека развивалось постепенно на основе первоначальных клинических наблюдениях, выделения культур дрожжевых грибов, изучения патогенности отдельных видов этих грибов и, наконец, на основе специальных экспериментальных исследований. При этом надо отметить, что все имеющиеся в литературе материалы об экспериментальном бластомикозе можно разделить на две группы. К первой группе следует отнести специальные экспериментальные исследования, посвященные изучению и воспроизведению бластомикоза у подопытных животных, изучению возбудителя, его морфологии, патогенности, изменчивости. Во вторую группу входят отдельные данные, представляемые клиницистами, о результатах прививок подопытным животным патологического материала от больных бластомикозом или выделенной от них культуры дрожжевого гриба [12].

Необходимо отметить, что бластомикоз рассматривается как инфекционное заболевание, вызываемое грибом *Blastomyces dermatitidis*. Эндемическим по бластомикозу районом является Северная Америка, прежде всего центральные области (бассейны рек Миссисипи и Огайо). Вторым, открытым позднее, эндемическим районом считается Африка (Тунис, Заир, Мозамбик, ЮАР). Отдельные случаи, по-видимому являющиеся автохтонными, описаны в таких странах как Индия, ближний Восток. Данные о распространенности бластомикоза ограничиваются клиническими наблюдениями и сведениями о вспышках заболевания.

В доступной литературе описание бластомикоза датируется вплоть до 50-х годов, в связи с чем назрела проблема, которую необходимо осветить дерматологам, а именно, проблему глубоких микозов, которые спорадически регистрируются в жарких странах. Отмечается потепление климата, что создает предпосылки для развития возбудителей глубоких микозов на юге России и в определенных государствах СНГ. Индустрия туризма, миграция населения также способствуют завозу этих инфекций в конкретную страну. Всю группу больных глубокими микозами объединяют способы заражения (воздушно-пылевой, вследствие травмы и др.), клиническое сходство с различными формами хронических пиодермий гранулематозных поражений (туберкулез, лепра, третичный сифилис), тяжесть течения и резистентность к терапии [4].

Бластомикоз встречается в следующих клинических формах:

- бластомикоз североамериканский (болезнь Джилкриста);

- бластомикоз южноамериканский (бразильский бластомикоз, болезнь Лутца-Сплэндоре-Альмейда);

- бластомикоз келоидный (болезнь Лобо, бластомикоз Лобо);

- бластомикоз европейский (торулез, болезнь Буссе-Бушке) [Антоньев, Скрипкин].

Blastomycosis dermatitidis – анаморфа, его размер 8-15 мкм, с толстыми стенками, который растет в мицелиальной форме при комнатной температуре и культурально при 25°C. После 2-4 недель инкубации, колонии мицелия развиваются в белую пушистую хлопкоподобную форму. При микроскопии мицелия преобладают ветвления гиф с прямоугольными конидиофорами, заканчивающиеся в один тур конидий. Такой вид имеют многие грибковые формы, и это явление не является специфичным. *Blastomycosis dermatitidis* превращается в дрожжевую форму в тканях организма и/или культурально при 37°C, что связано с нарушением процессов окислительного фосфорилирования в клетках гриба. При микроскопическом исследовании колонии дрожжей проявляются кремообразными с маслянистой морщинистой поверхностью. Воспроизведенные клетки характеризуются одной широкой почкой. Дочерние клетки растут почти столь же большими, как и материнские. Прямая визуализация в образцах ткани при микроскопии являются основным методом, в результате которого выставляют окончательный диагноз. Выделение культуры гриба также весьма надежно для постановки диагноза, но трудоемко и для этого требуется несколько недель [20].

Следует указать, что *B. dermatitidis* – эндемичный микроорганизм для Канады и Среднего Запада США, особенно в сырых лесистых областях, а также в окрестностях озер и рек. Недавно прошедшие дожди и/или близость к воде, по всей видимости, играют важную роль в содействии росту микроорганизма [15]. Обычно заболевание сопутствует заготовщикам древесины, охотникам или отдыхающим на природе. Чаще болеют мужчины в соотношении 10:1. Распространенность достигает 1 на 100.000 населения эндемического района. Там же существуют и гиперэндемические участки, где заболеваемость достигает 40 на 100.000 населения. Человек заболевает, когда грибковое сообщество, существующее в почве с высоким органическим содержанием, бывает потревожено по различным причинам. При вдыхании воздушно-капельным путем спор все заканчивается первичной инфекцией легкого, которая иногда может стать диссеминированной. Клинические проявления у пациентов чрезвычайно изменчивы и клинические признаки легочной инфекции могут отсутствовать или же быть хроническими, острыми или даже молниеносными [18].

Эпидемиология бластомикоза менее четко определена, чем гистоплазмоза и кокцидиоидоза. Отчасти это связано с тем, что микроорганизм трудно выделить из окружающей среды. Во время недавнего исследования вспышки у собак, с помощью ПЦР-метода успешно выявляли *V.dermatitidis* из проб окружающей среды. Это дает надежду, что этот метод может оказаться полезным в будущем для определения экологических ниш микроорганизма. В отличие от гистоплазмоза, для которого кожная проба способствует скринингу у больших групп населения, до сих пор не существует надежного средства для выявления *V.dermatitidis* [12].

Спорадические случаи заболевания человека бластомикозом регистрируют в других регионах, включая Индию, Африку, Центральную и Южную Америку [20]. Стоит заметить, что южноамериканский бластомикоз, вызываемый *Parasoccidoides brasiliensis*, подобная, но отличающаяся болезнь. Инфекцию с *P.brasiliensis* рассматривают как оппортунистическую болезнь при ВИЧ-инфекции. Североамериканский бластомикоз, напротив, обнаруживают сравнительно нечасто при ВИЧ-инфекции или других иммунодефицитных состояниях и намного реже, чем гистоплазмоз или кокцидиоидоз [16].

Конкретный резервуар возбудителя в природе до настоящего времени не найден, однако источником инфекции считают почву. Предполагается, что высыхание субстрата-почвы с ее последующим разрушением в результате хозяйственной деятельности человека приводит к образованию аэрозоля с инфекционными частицами возбудителя. Инфекционной формой являются клетки плесневой фазы *V.dermatitidis*: фрагменты мицелия и конидии. Заражение происходит при вдыхании конидий *V.dermatitidis* из воздуха. Изредка заражение происходит по механизму травматической имплантации возбудителя. Описаны случаи заражения сотрудников лабораторий, работавших с культурой *V.dermatitidis*. Инкубационный период при аэрогенном заражении составляет около 4-8 недель, а при травматической имплантации – 1-5 недель. Кроме человека, бластомикозом болеют собаки и лошади. Ни от человека к человеку, ни от животного к человеку заболевание не передается. Отсутствие кожной пробы и надежных серологических тестов не позволяет оценивать заболеваемость бластомикозом в эндемических областях, с учетом неманифестных форм и реконвалесцентов. Бластомикоз не считается ВИЧ-ассоциированной инфекцией, как гистоплазмоз или кокцидиоидоз [3].

На сегодняшний день полимеразная цепная реакция (ПЦР) дает возможность обеспечить быстрое и точное обнаружение возбудителя бластомикоза. Наиболее перспективными мишенями

для конструирования ПЦР-тест-систем могут быть гены, кодирующие различные типы белков, участвующих в формировании факторов патогенности. Ранее для этого широко использовали рибосомальные гены. Они обладают важными положительными характеристиками, например, многокопийность, которая обеспечивает высокую чувствительность реакции амплификации. Ограничением является то, что у близкородственных микроорганизмов последовательности рРНК высоко консервативны, и высокая степень гомологии ограничивает специфичность амплификации [14]. Среди наиболее перспективных мишеней для разработки молекулярно-генетических диагностических тест-систем некоторые исследователи выделяют антигены клеточной стенки дрожжевой формы *V.dermatitidis* *Blastomyces adhesion 1* и α -глюкан [19]. В результате исследования методом ПЦР в режиме реального времени проб чистых культур музейных штаммов, проб контаминированных клетками возбудителя бластомикоза, а также результаты анализа проб от зараженных мышей показана потенциальная возможность использования выбранных экспериментальных праймеров для создания набора реагентов для обнаружения возбудителя бластомикоза. Применение сконструированного набора реагентов для индикации возбудителя бластомикоза клинико-диагностическими лабораториями, позволит повысить качество диагностики и сократить время постановки диагноза [9,12].

Культуральные исследования при бластомикозе проводятся с использованием среды Сабуро, когда за две недели созревают светлые мицелиальные колонии. При изучении культуры под микроскопом виден мицелий с округлыми микроконидиями, расположенными на коротких кодиеносцах или просто по сторонам гиф. В дрожжевой фазе, при пересеве на кровяной агар при 37°C, образуются светлые гладкие или сморщенные колонии, а при микроскопии видны почкующиеся клетки. При микробиологической диагностике бластомикоза необходимо учитывать, что довольно часто бластомикоз не дает роста культур [10].

Гистопатологические изменения характеризуются характерным ответом на инфекцию *V.dermatitidis* в виде смешанной воспалительной реакции с кластерами полиморфно-ядерных лейкоцитов и гранулам с эпителлиодными гистиоцитами и гигантскими клетками. Инфекция кожи и поверхностных слизистых оболочек характеризуется видимой псевдоэпителиоидноматозной гиперплазией, что гистологически может походить на сквамозно-клеточный рак с формированием микроабсцесса [18].

Инкубационный период составляет 30-40 суток. Клинические проявления бластомикоза могут варьировать от бессимптомной инфекции до

молниеносного течения. Характерный признак – способность маскироваться под другие болезни, что может привести к ошибочному диагнозу и, как следствие, к отсроченному лечению. У пациентов без жалоб (до 50%) бластомикоз обнаруживают случайно. Клинические проявления острого течения: лихорадка, озноб, ночная потливость, боли в груди, одышка, артралгии и как осложнение, плеврит, подобно бактериальной пневмонии или гриппу. Часто лечение начинают по поводу предполагаемой пневмонии и, только после получения результатов при посеве мокроты или по культуре тканей, устанавливают правильный диагноз.

Поражение кожи начинается с папулопустулезных высыпаний или подкожных узлов красного цвета и умеренной плотности на открытых участках кожи (лицо, кисти), а также голенях и ягодицах. В течение 2-3 месяцев высыпания медленно увеличиваются в размерах, первичная эфлоресценция трансформируется в бляшку диаметром до 5-6 см и более. Центр очага представляет собой папилломатозные разрастания, усеянные микроабсцессами желтоватого цвета, богато васкуляризованные, не склонные к ороговению. Неправильные, довольно глубокие щели между сосочками заполнены серовато-гнойным отделяемым [2,5,13]. Характерной особенностью является периферический приподнятый и четко отграниченный от нормальной кожи ободок синюшно-бордового или фиолетового цвета, на котором видны мелкие желтоватые точки, которые представляют собой внутриэпидермальные или подэпидермальные микроабсцессы, просвечивающиеся через еще неповрежденный роговой слой. При проколе выделяется вязкая кровяная или кровянисто-гнойная жидкость.

Дальнейшая эволюция элементов состоит в их росте по периферии, и одновременно в центре очага уплощаются вегетации: вместо них появляются влажно-красная гранулирующая и постепенно рубцующаяся поверхность, причем рубцы мягкие и тонкие. В описанном виде очаг может существовать месяцами и годами. В результате развиваются огромные бляшки размерами с ладонь и более, рубцующиеся в центре и непрерывно растущие по периферии.

Прогноз при кожной форме бластомикоза благоприятный. Общее состояние организма обычно не нарушено. Больные обычно жалуются на ощущение зуда и жжения в бляшках, чувствительность при надавливании на них. При метастазах во внутренние органы, что наблюдается очень редко, появляются симптомы общей интоксикации (слабость, похудание, лихорадка и др.). В диагностике бластомикоза учитывают клиническую картину, обнаружение возбудителя в мазке и культуре [13].

Для лечения бластомикоза используют амфотерицин В, низорал, орунгал, нистатин, местно - фунгицидные средства, иногда прибегают к хирургическому вмешательству [4,6,13].

Отдельные регионы Узбекистана с давних пор относят к эндемичным зонам по кожному лейшманиозу, клинические проявления которого могут напоминать кожный бластомикоз, особенно такие варианты как металеишманиоз [1]. В этой связи приводится клинический случай у 33-летней женщины, у которой на тыльной поверхности правой кисти образовались уплотнения, сопровождающиеся при надавливании болезненностью. Из анамнеза было установлено, что данный патологический элемент имеется в течение последних 2-х лет. Лечился по поводу сельского типа кожного лейшманиоза, но безрезультатно. Очаг медленно увеличивался по периферии, но реакции со стороны лимфатической системы не отмечалось, хотя А.Ю.Сергеев и Ю.В.Сергеев [12] указывают, что через 2 нед после первичного образования небольшой папулы могут наблюдаться явления регионарного лимфаденита, а по ходу лимфатических сосудов могут появляться новые папулы. Длительное время использовались только антибактериальные наружные средства.

Объективно: состояние удовлетворительное, больная правильного телосложения, удовлетворительного питания. На тыльной поверхности правой кисти отмечается резко выраженный инфильтрат с наличием вегетаций и корковыми образованиями. При давлении на очаг поражения появляется болезненность. На поверхности очага отмечается своеобразная клиническая картина, которая заключается в наличии папилломатозных разрастаний с глубокими щелями между сосочками, которые заполнены серозно-гнойным отделяемым. По периферии очага отмечается фиолетовый ободок с мелкими желтыми точками (микроабсцессы). В центральной части очага поражения выявляются мелкие поверхностные рубцы. Была проведена дифференциальная диагностика с такими заболеваниями, как хроническая язвенная пиодермия, кожный лейшманиоз, глубокие микозы (кокцидиоидоз, бластомикоз), веррукозный туберкулез кожи. В лабораторных исследованиях выявлены: лейкоцитоз, эозинофилия, повышены значения АлТ и АсТ. Из отделяемого очага поражения, располагающегося на тыльной поверхности правой кисти, был приготовлен препарат, окрашенный по Граму. В препарате были выявлены нити мицелия, дрожжевые клетки отсутствуют. Проведены культуральные исследования с использованием среды Сабуро (инкубация при 37°C). Были получены колонии, которые представляют собой мицелий с круглыми и овальными кондиями на конце нитей. В этой же культуре были выявлены дрожжевые формы гриба.

На основании клинических и лабораторных данных был выставлен диагноз бластомикоз кожи, по поводу которого была проведена этиотропная терапия противогрибковым препаратом итраконазолового ряда, наряду с системной энзимотерапией и антибиотиками. Наружно был использован раствор фулорцина.

Таким образом, приведенный клинический случай является не единственным и при правильном подходе к диагностике и возможностям микробиологических исследований случаи диагностики бластомикоза кожи будут увеличиваться. Наличие современных антимикотических препаратов позволит успешно лечить данное грибковое заболевание.

Литература:

1. Абидова З.М., Рахматов А.Б., Рахимов И.Р. Кожный лейшманиоз. Ташкент. NISO POLIGRAF. 2018. 192с.
2. Антоньев А.А. Кожные и венерические болезни. Атласю Москва: Медицина. 1976. С.297-311.
3. Боровицкий В.С. Бластомикоз и ВИЧ-инфекция. Проблемы медицинской микологии. 2013;15(2):11-17.
4. Гаджимурадов М.Н., Джумалиева М.Д., Гашимова Х.А., Магомедгаджиев Б.Г. Случай глубокого бластомикоза кожи. Клиническая дерматологии и венерология. 2018;17(2):42-45.
5. Григорьев П.С. Учебник венерических и кожных болезней. Москва-Ленинград. 1938.740с.
6. Ключин Н.М., Судницын А.С., Мигалкин Н.С. Бластомикозный остеомиелит пяточной кости. Гений ортопедии (Курган). 2016;3:84-86.
7. Лесовой В.С., Липницкий А.В. Микозы центральной нервной системы. Проблемы медицинской микологии. 2008;1:3-7.
8. Липницкий А.В., Антонов В.А., Маркин А.М. Новое в таксономии возбудителей эндемичных микозов. Проблемы медицинской микологии. 2014;16(4):3-7.
9. Маркин А.М., Ткаченко Г.А. Разработка диагностического набора для индикации возбудителя бластомикоза с помощью ПЦР в режиме реального времени. Проблемы медицинской микологии. 2015;17(3):3-6.
10. Овсянников Л.М., Бруевич Т.С. Два случая глубокого бластомикоза кожи. Вестн дерматол. 1951;5:43-44.
11. Попова А.Ю. Распространение в мире особо опасных микозов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;3:120-126.
12. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. Москва: БИНОМ. 2008. 480с.
13. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина. 1999;1:284-293.
14. Bialek R, Gonzalez GM, Begerow D. Coccidioidomycosis and blastomycosis: advances in molecular diagnosis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2005;45:355-360.
15. Bradsher RW, Chapman SW, Pappas PG. Blastomycosis. Infect Dis Clin North Amer. 2003;17(1):21-40.
16. Fang W, Washington L, Kumar N. Imaging manifestations of blastomycosis: a pulmonary infection with potential dissemination. Radiographics. 2007;27(3):641-655.
17. Limper AN, Knox KS, Sarosi GA. An official American thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Amer J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):96-128.
18. Saccente M, Woods GL. Clinical and laboratory update on blastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2010;23(2):367-381.
19. Sestero CM, Scalone GM. Detection of the surface antigens BAD1 and α -glucan in six different strains of *Blastomyces dermatitidis* using monoclonal antibodies. J Biology. 2007;1(1):23-29.
20. Smith JA, Kauffman CA. Blastomycosis. Proc Amer Thorac Soc. 2010;7(3):173-180.

ЯЗВЕННЫЙ БЛАСТОМИКОЗ КОЖИ

Рахматов А.Б., Икрамова Н.Д., Собиркулов Ш.У.

Резюме. Рассматриваются вопросы клинических особенностей, диагностики и лечения бластомикоза кожи.

Ключевые слова: бластомикоз кожи, клиника, диагностика, лечение.