УДК 616.993.1

Г.Ф. Куракин, А.М. Самоукина

ПРОТОТЕКОЗ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

Обзор литературы посвящен проблеме прототекоза, уникального заболевания, вызываемого зеленой водорослью *Prototheca*. В связи с редкой встречаемостью прототекоза существует проблема своевременной диагностики с последующим назначением адекватной терапии. В статье приведены сведения о биологии и таксономии возбудителя, эпидемиологии и клинических вариантах заболевания, лабораторной диагностике, дифференциальном диагнозе и лечении прототекоза. Очевидна необходимость информирования врачей о прототекозе как медицинской проблеме.

Ключевые слова: *прототекоз, клинические проявления, лабораторная диагностика, лечение.*

PROTOTHECOSIS: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

G.F. Kurakin, A.M. Samoukina
Tver State Medical University

The literature review is devoted to the problem of protothecosis, a unique disease caused by the green alga *Prototheca*. Due to the rare frequency of protothecosis, there is a problem of timely diagnosis with the subsequent appointment of adequate therapy. The article provides information on biology and taxonomy of the pathogen, epidemiology and clinical variants of the disease, laboratory diagnostics, differential diagnosis and treatment of protothecosis. The necessity of informing doctors about protothecosis as a medical problem is obvious.

Key words: *protothecosis, clinical manifestations, laboratory diagnostics, treatment.*

Прототекоз – уникальное в своем роде заболевание человека и животных, вызываемое водорослью рода *Prototheca*. У человека оно является редким и при тяжелом течении – высоколетальным. В то же время описаны случаи его успешного излечения [1]. Редкость прототекоза создает высокую вероятность врачебной диагностической ошибки: чаще всего это заболевание своевременно не определяют клинически, и пациенты долгое время получают неадекватное лечение [2].

Нами проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций по проблеме прототекоза.

Биология возбудителя. Прототека (*Prototheca*) – это род одноклеточных зеленых водорослей, лишенных хлорофилла и, следовательно, способности к фотосинтезу. Генетически данные организмы очень близки к представителям рода хлорелла (*Chlorella*) [3]. Предполагается, что прототека является мутантом хлореллы, утратившим хлорофилл. Также у прототеки отсутствуют пластиды и пиреноиды. Размножаются данные водоросли бесполым способом: цитоплазма материнской клетки делится с образованием эндоспор. Сама материнская клетка при этом получает название спорангия. В одном спорангии образуется 2–16 эндоспор, а их конкретное число зависит от вида [4]. Эндоспоры высвобождаются пассивно, путем разрыва материнской клетки [2]. Половое размножение у данных водорослей неизвестно [4].

Прототека распространена повсеместно, на всех континентах, кроме Антарктиды. Имеет различные места обитания: соленые и пресные водоемы, почва, слизистые экссудаты растений, различные органические детриты (грязь, сточные воды, мусор), экскременты животных. Заражение может происходить при контакте с собаками и крупным рогатым скотом и в местах содержания сельскохозяйственных животных [2, 5]. Кроме того, открыт термотолерантный штамм *Prototheca zopfiivar hydrocarbonea*, обитающий в горячих источниках [2].

Таксономия возбудителя. Наиболее часто возбудителем прототекоза у человека является *P. wickerhamii*, реже встречается *P. zopfii* [6]. Однако на фоне сравнительно небольшого общего числа случаев из разных стран мира поступают сообщения об идентификации и других видов в качестве патогенов человека. В России зафиксирована инфекция *P. trispora* [3], в Японии – новый вид *P. miyajii* [7].

Клинические варианты заболевания. Наиболее часто встречается кожный прототекоз, протекающий с поражением кожи и подкожной клетчатки. Особенности проникновения инфекции (глубокая инокуляция в подкожные ткани) и вовлечение подкожных тканей в инфекционный процесс делает ее схожей с группой подкожных микозов [8].

Сыпь при кожном прототекозе чаще представлена эритематозными бляшками с везикуло-буллезными или язвенными элементами с гнойным отделяемым из язв [9] (рис. 1).



Рис. 1. Кожный прототекоз: эритематозная бляшка с пустулами и рубцами [11]

Менее типичен прототекоз ногтей [10]. Также прототека может вызывать локтевой бурсит и диссеминированную инфекцию по типу альгемии. Последняя форма чаще имеет место у иммунокомпрометированных лиц, в то время как у пациентов с нормальным состоянием иммунитета преобладают ограниченные поражения [2]. В случае прототекозного локтевого бурсита наблюдается припухлость и покраснение локтя. Оно не сопровождается лихорадкой и ознобом.

По данным литературы, чаще всего, предварительным диагнозом оказываются разные заболевания бактериальной либо грибковой природы [3, 11–12]. Кожную форму также можно принять за экзематозный дерматит [12].

Эпидемиологические особенности прототекоза. Трудовой анамнез во многих случаях прототекоза неспецифичен, однако предполагает возможность пребывания в сельской местности и контакта с разнообразными отходами: описан случай больного с кожной формой, являвшегося по профессии сборщиком мусора [13]. Первый клинический случай кожного прототекоза был диагностирован у фермера, который возделывал рисовые поля и ходил преимущественно босиком [2]. Подобная картина трудового анамнеза характерна также для споротрихоза [8]. Как фактор, настораживающий в отношении локтевого прототекоза, упоминаются предшествующие травмы локтевого сустава как области, подверженной травматизации [2, 14].

Иммуносупрессия является важным пунктом в анамнезе больного диссеминированным прототекозом – она присутствует как минимум у 50% таких пациентов [14]. Нередко у иммунокомпрометированных лиц прототекоз сочетается с оппортунистическими и микстовыми инфекциями: при этом обнаруживаются *Candida glabrata*, *Staphylococcus aureus*, вирус простого герпеса, *Enterococcus faecalis*, *Leuconostoc spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cryptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* [2].

Лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз. На гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином, *Prototheca* различима плохо, более удачна окраска по методу ШИК-реакции [15, 16]. Споры в спорангиях расположены симметрично, поэтому спорангий прототеки напоминает микроскопически морулу, также встречается описание его как «цветка маргаритки» и «колеса со спицами» (спорангий с перегородками) [6, 15, 17] (рис. 2–3).

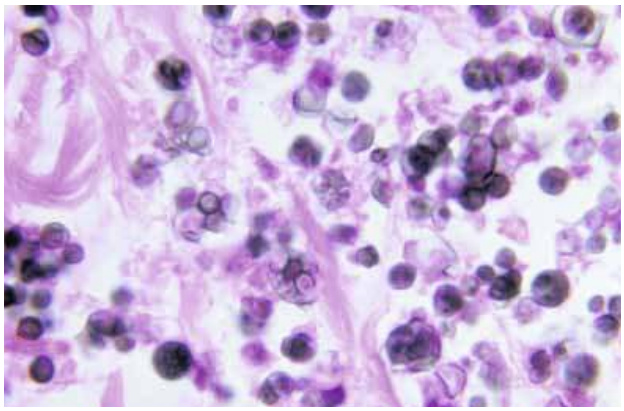


Рис. 2. Септированные спорангии прототеки в тканях, внешним видом напоминающие морулу [15]

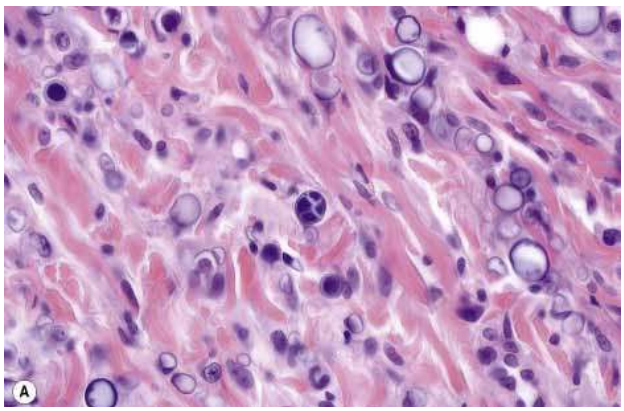


Рис. 3. Клетки прототеки в тканях. В центре − характерный септированный спорангий [6]

Возбудитель растет на средах, рутинно используемых для культивирования грибов, в том числе среде Сабуро [15, 18] (рис. 4). Колонии гладкие, кремовой консистенции и, что важно, подобны колониям дрожжей [15], что может послужить дополнительной причиной диагностической ошибки с установлением грибкового заболевания, тем более что микроскопически прототеку из-за отсутствия зеленой окраски легко принять за гриб.



Рис. 4. Колонии прототеки дрожжеподобного вида на среде Сабуро [15]

В качестве объектов дифференциальной микробиологической диагностики в литературе указываются *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioi desimmitis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Rhinosporidium seeberi* [2, 18].

Критериями дифференциальной диагностики служит сравнение размеров спорангиев и индивидуальных эндоспор [2, 9], а также то, что в отличие от дрожжеподобных грибов у прототеки споры не почкуются и не образуется псевдомицелий [9, 19].

При исследовании культуры прототеки ботаники используют раствор Люголя для выявления в составе пластид крахмала, отсутствующего у грибов [19–20]. Для дифференциации прототекоза с инфекциями, вызванными грибами, важны клинические и анамнестические данные. Так, при идентификации возбудителя *Coccidioides immitis* следует обратить внимание на эпидемиологический анамнез, в том числе на пребывание пациента в юго-западных штатах США, странах Центральной и Латинской Америки, для которых данное грибковое поражение эндемично. Более того, несмотря на наличие диссеминированных форм у обоих заболеваний, для кокцидиомикоза характерно поражение легких, эндокарда, селезенки, костей и суставов [21].

Криптококки имеют патогномоничную полисахаридную капсулу, которая выявляется окраской алциановым синим по методу Моури, основным коричневым по методу Шубича и муцикармином [13, 21]. Опытный врач-лаборант может отличить криптококк также по размеру клеток: они мельче, чем клетки прототеки [13]. Бластомицеты при культивировании при 20–30 °С растут не в дрожжевой форме, характерной для внутренней среды тканей и температуры 37 °С, а в мицелиальной [21], которая легко отличима от прототеки, для которой мицелий или псевдомицелий нетипичны. *Paracoccidioide ssp*. образуют характерные структуры в виде «штурвального колеса» [16].

Таким образом, существуют эффективные методы лабораторной дифференциальной диагностики прототекоза и грибковых инфекций, требующие хорошего знания морфологии редких возбудителей врачом-лаборантом. В этих условиях особую значимость приобретает комплексный клинико-лабораторный подход к дифференциальной диагностике.

Лечение прототекоза сочетает в себе терапевтический и хирургический подходы. Терапевтическое лечение заключается в воздействии противогрибковыми средствами, при том что прототека представляет собой водоросль. Общность фармакологических мишеней обусловлена наличием в клеточной мембране прототеки и грибов 4% эргостерола [9].

Официальных рекомендаций по проведению анализа на чувствительность к лекарственным препаратам нет. Обнаруженная *in vitro* минимальная ингибирующая концентрация (МИК) зачастую не коррелирует с результатами лечения, однако данное исследование показано, особенно в случае безуспешного лечения [17]. Важно, что для определения МИК могут использоваться стандартные и доступные методы разведения в жидких и плотных средах [17]. Возможно также использование коммерческих систем: ETest, ASTY [17, 22].

In vitro все культуры *Prototheca spp*. чувствительны к амфотерицину В. Чувствительность к азоловым антимикотикам (флуконазол, вориконазол, итраконазол) вариабельна. Амфотерицин В наиболее эффективен в лечении преимущественно диссеминированных форм прототекоза [17], в то время как эффективность азоловых препаратов вызывает сомнения – наибольшее число терапевтических неудач связано именно с ними [23]. В то же время азоловые антимикотики зачастую успешно используются для лечения локализованных форм прототекоза, в то время как амфотерицин В наиболее применим для лечения диссеминированных и висцеральных форм инфекции [9]. Он также может комбинироваться с азольными препаратами и антибиотиками тетрациклинового ряда [17].

Есть рекомендации по использованию амфотерцина В в качестве препарата первой линии при диссеминированных инфекциях или сопутствующей иммуносупрессии, в то время как азольные антимикотики − как резерв [24]. В качестве возможной перспективы при лечении прототекоза упоминается новый противопротозойный препарат милтефосин [25–26]. В целом лечение прототекоза производится в соответствии с принципами лечения более распространенных грибковых заболеваний.

Заключение

Прототека – уникальный возбудитель редко встречающегося заболевания человека. Клинические и лабораторные данные указывают на ее сходство с патогенными грибами, вызывающими глубокие микозы. Диагноз прототекоза верифицируется при исследовании гистологического препарата опытным врачом-лаборантом, знакомым с особенностями возбудителя, в сомнительных случаях путем использования дополнительных микроскопических и культуральных методик идентификации.

Лечение прототекоза проводится по принципам лечения микозов и представляет собой непростую задачу даже при правильной диагностике.

Резюмируя все вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что для диагностики и лечения прототекоза необходимо не столько знание данного заболевания врачами-клиницистами и микробиологами (ввиду его редкости это маловероятно), сколько умение выделить особенности клинической картины заболевания и провести дополнительные исследования для идентификации возбудителя.

Литература/References

1. *Zaw M*. Prototheca wickerhamii algaemia presenting as cholestatic hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report and literature review [Электронныйресурс] / M. Zaw, S.A.Moser, P.G.Pappas.– URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211753912000589.

2. *Lass-Flörl C.* Human Protothecosis [Электронный-ресурс] / C.Lass-Flörl, A. Mayr – URL: http://cmr.asm.org/content/20/2/230.full.

3. *Аравийский Р.А.* Первый в России случай прототекоза головного мозга [Электронный ресурс] / Р.А. Аравийский, Н.П. Климко, Т.С. Богомолова. – URL: http://www.rusmedserv.com/mycology/html/drmikozi9.htm.

Aravijskij R.A. Pervyj v Rossii sluchaj prototekoza golovnogo mozga [Jelektronnyj resurs] / R.A. Aravijskij, N.P. Klimko, T.S. Bogomolova. – URL: http://www.rusmedserv.com/mycology/html/drmikozi9.htm.

4. *Guiry M.D.* AlgaeBase. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway [Электронный ресурс] / M.D. Guiry, G.M. Guiry. – URL: http://www.algaebase.org.

5. *Taylor S.K., Glusak E.J.* Cutaneous Prototheco-sis [Электронный ресурс] / S.K. Taylor, E.J. Glusak. – URL: http://emedicine.medscape.com/article/1109118-overview#a5. Calonje E., Brenn Th., Lazar A. McKee's Pathology of the Skin. – Fourth edition / E. Calonje, T. Brenn, A. Lazar. – Elsevier, 2012.

6. *Calonje E.* McKee's Pathology of the Skin. – Fourth edition / E. Calonje, T. Brenn, A. Lazar. – Elsevier, 2012.

7. *Masuda M.* Prototheca miyajii sp. nov., isolated from a patient with systemic protothecosis [Электронный ресурс] / M. Masuda et al. – URL: https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791403.1?unicaId=i46JAEOnWpH-aEtBvDf.

8. *Вольф К.* Дерматология Фитцпатрика в клинической практике: в 3 т. / К. Вольф и др.: пер. с англ. / Под ред. А.А. Кубановой. – М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ, 2012– 2013. – Т. 3. – С. 1841–2621.

Vol'f K. Dermatologija Fitcpatrika v klinicheskoj praktike: v 3 t. / K. Vol'f i dr.: per. s angl. / Pod red. A.A. Kubanovoj. – M.: Izd-vo Panfilova; BINOM, 2012– 2013. – T. 3. – S. 1841–2621.

9. *Hillesheim P.B.* Cutaneous Protothecosis [Электронный ресурс] / P.B. Hillesheim, S. Bahrami. – URL: http://www.archivesofpathology.org/doi/10.1043/2010-0017-RSR.1?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed&code=coap-site.

10. *Gandham N.R.* Onychoprotothecosis: Anun common presentation of protothecosis [Электронный ресурс] / N.R. Gandham et al. – URL: http://www.ijmm.org/article.asp?issn=0255-0857;year=2015;volume=33;issue=3;spage=435;epage=437;aulast=Gandham.

11. *Da Silva P.C.G.* Cutaneous protothecosis – case report [Электронный ресурс] / P.C.G. Da Silva et al. – URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000800183.

12. *Kuo T.T.* Cutaneous protothecosis. A clinicopathologic study [Электронный ресурс] / T.T. Kuo et al. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3632287

13. *Jae Y.S.* Human Cutaneous Protothecosis: Report of a Case and Literature Review [Электронный ресурс] / Y.S. Jae et al. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3887161.

14. *Auerbach P.S.* Auerbach's Wilderness Medicine – Seventh Edition / P.S. Auerbach, T.A. Cushing, H.N. Stuart. – Elsevier, 2017.

15. *James W.D.* Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology – Twelfth Edition / W.D. James, T.G. Berger, D.M. Elston.– Elsevier, 2016.

16. *McPherson R.A., Pincus M.R.* Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods – Twenty-Third Edition / R.A. McPherson, M.R. Pincus. – Elsevier, 2017.

17. *Gaur S.* Disseminated protothecosis following traumatic Hickman line removal in a patient with leukaemia [Электронныйресурс] / S. Gaur, C. Marrin, R.A. Barnes.– URL: https://academic.oup.com/mmy/article/48/2/410/1016942/Disseminated-protothecosis-following-traumatic.

18. *Kapica L.* First case of human protothecosis in Canada: Laboratory aspects [Электронный ресурс] / L. Kapica. – URL: https://link.springer.com/article/10.1007/BF00443013.

19. *Wie-Shing L.* Wound infection by Prototheca wickerhamii, a Saprophytic Alga Pathogenic for Man / L. Wie-Shing, M.D. Lagios, R. Leonards // Journal of Clinical Microbiology. – 1975. – Vol. 2. – № 1. – P. 62–66.

20. *Дьяков Ю.Т.* Ботаника: Курс альгологии и микологии: учебник / Ю.Т. Дьяков. – М.: Изд-во МГУ, 2007. – 559 с.

D'jakov Ju.T. Botanika: Kurs al'gologii i mikologii: uchebnik /Ju.T. D'jakov. – M.: Izd-vo MGU, 2007. – 559 s.

21. *Андреев В.А.* Медицинская микология: руководство / В.А. Андреев и др.; под ред. В.Б. Сбойчакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.

Andreev V.A. Medicinskaja mikologija: rukovodstvo / V.A. Andreev i dr.; pod red. V.B. Sbojchakova. – M.: GJeOTAR-Media, 2008. – 208 s.

22. *Takano M.* The first case of human protothecosis caused by Prototheca zopfii in Japan / M. Takano et al. // Journal of Infection and Chemotherapy – 2014. – Vol. 20. – № 10. – P. 647–649.

23. *Khoury J.A.* Fatal case of protothecosis in a hematopoietic stem cell transplant recipient after infliximab treatment for graft-versus-host disease [Электронный ресурс] / J.A. Khoury, E.R. Dubberke, S.M. Devine. – URL: http://www.bloodjournal.org/content/104/10/3414?sso-checked=true.

24. *Kantrow S.M.* Protothecosis [Электронный ресурс] / S.M. Kantrow, A.S. Boyd. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12757247.

25. *Macesic N.* Protothecosis in hematopoietic stem cell transplantation: case report and review of previous cases / N. Macesic et al. // Transpl. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 16. – № 3. – P. 490–495.

26. *Wessel L.* Drug to combat brain-eating amoeba exists – but how to get it to patients? [Электронный ресурс] / L. Wessel – URL: https://www.statnews.com/2016/09/16/amoeba-drug-miltefosine.

Самоукина Анна Михайловна (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-910-647-39-29; e-mail: anna_samoukina@mail.ru.