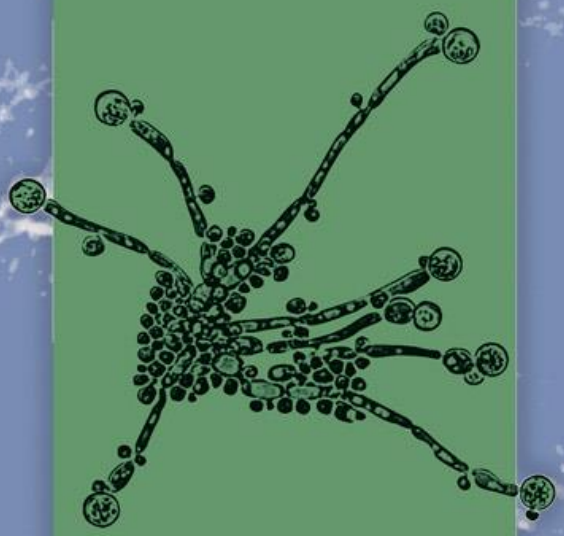
ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 28 №3



Problems in medical mycology

Vol.28 №3

2026

Научно-практический журнал «Проблемы медицинской микологии» входит в Перечень **ВАК,** включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

EDITORIAL BOARD

Chief Editor: N.V. Vasilyeva – Honored Scientist of the Russian Federation, Ph.D., prof. (Russia)
Deputies Chief Editor:
K.I. Raznatovsky – M.D., prof. (Russia)
S.N. Khostelidi – M.D. (Russia)
A.E. Taraskina – Ph.D. (Russia)
Responsible secretary: T.S. Bogomolova – Ph.D. (Russia)
Manager of Editorial Office: E.S. Gukova (elena.gukova@szgmu.ru)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Bennett J. – M.D. (USA), Dupont B. – M.D. (France)
Gostev V.V. – M.D. (Russia)
Hurzilava O.G. – M.D., prof. (Russia)
Golubev V.I. – Ph.D. (Russia)
Kashkin K.P. – M.D., academician of RAMS, prof. (Russia)
Kolbin A.C. – M.D., prof. (Russia)
Kaftyreva L.A. – M.D., prof. (Russia)
Kotrekhova L.P. – M.D. (Russia)
Makarova M.A. – M.D. (Russia)
Mazurov V.I. – M.D., academician of RAMS, prof. (Russia)
Polachek I. – M.D. (Israel)
Samzov A.V. – M.D., prof. (Russia)
Sidorenko S.V. – Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, M.D., prof. (Russia)
Shadriviva O.V. – M.D. (Russia)
Shevyakov M.A. – M.D., prof. (Russia)
Shulgina M.V. – Ph.D. (Russia)
Tietz H.-J. – M.D. (Germany)
Viviani M.A. – M.D. (Italy)
Zinzerling V.A. – M.D., prof. (Russia)
Yamaguchi M. – Ph.D. (Japan)
Zhang F. – M.D.&Ph.D. (China)

PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY

Vol. 28, № 3, 2026

Kashkin Research Institute of Medical Mycology
© North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Проблематика журнала: Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской микробиологии – биология возбудителей, клиника, диагностика, эпидемиология, иммунология, терапия и профилактика инфекций, микроорганизмы-контаминанты в лабораторных, клинических и других условиях.

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 28, № 3, 2026

Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина
© ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор: Н.В. Васильева – Заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.б.н., проф. (Россия)
Заместители главного редактора:
К.И. Разнатовский – д.м.н., проф. (Россия)
С.Н. Хостелиди – д.м.н. (Россия)
А.Е. Тараскина – к.б.н. (Россия)
Ответственный секретарь: Т.С. Богомолова – к.б.н. (Россия)
Заведующий редакцией: Е.С. Гукова (elena.gukova@szgmu.ru)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беннетт Дж. – доктор медицины (США)
Вивиани М.А. – доктор медицины (Италия)
Голубев В.И. – д.б.н. (Россия)
Гостев В.В. – к.б.н. (Россия)
Дюпон Б. – доктор медицины (Франция)
Кашкин К.П. – д.м.н., академик РАМН, проф. (Россия)
Кафтырева Л.А. – д.м.н., проф. (Россия)
Котрехова Л.П. – к.м.н. (Россия)
Колбин А.С. – д.м.н., проф. (Россия)
Мазуров В.И. – д.м.н., акад. РАМН, проф. (Россия)
Макарова М.А. – д.м.н. (Россия)
Полачек И. – доктор медицины (Израиль)
Самцов А.В. – д.м.н., проф. (Россия)
Сидоренко С.В. – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. (Россия)
Титц Х-Й. – доктор медицины (Германия)
Хурцилава О.Г. – д.м.н., проф. (Россия)
Цинзерлинг В.А. – д.м.н., проф. (Россия)
Чжан Ф. – доктор медицины (Китай)
Шадривова О.В. –к.м.н. (Россия)
Шевяков М.А. – д.м.н., проф. (Россия)
Шульгина М.В. – д.б.н. (Россия)
Ямагучи М. – доктор медицины (Япония)

Editorial policy: The Journal «Problems in Medical Mycology» specializes in original articles that describe innovative research on all aspects of Medical Microbiology – biology of pathogens, clinic, diagnostic, epidemiology, immunology, therapy and prophylaxis of infections, microorganisms-contaminants in laboratory, clinical and other conditions.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

Чувинова И.В., Белова В.В., Кадильников Д.Е. Конидиоболомикоз, вызванный *Conidiobolus coronatus*: особенности эволюции и факторы патогенности возбудителя, модели исследования заболевания (обзор) 4
Ширалиева Р.М., Шевяков М.А. Клинические особенности аллергической коморбидности по данным современных исследований (обзор) 12
Аметов Э.Н., Аметов А.Н. Дерматологические осложнения фармакотерапии COVID-19: клинические вызовы и дифференциальная диагностика (обзор) 21

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Хостелиди С.Н., Осокина Р.О., Панова Ю.А., Попов Д.П., Вострикова Т.Ю., Ковыршин С.В., Богомолова Т.С., Тараскина А.Е., Васильева Н.В. Протезный эндокардит, ассоциированный с *Rhodotorula mucilaginosa* у пациента без иммуносупрессии (описание клинического случая) 27
Бакенова Р.А., Утешева Н.Я., Шарипова Г.С., Сагади Н.М., Искакова А.К., Дунь А.П., Гаркалов К.А., Рамазанова Б.А., Колоскова Е.А., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Борзова Ю.В., Васильева Н.В. Опыт лечения сочетанного инвазивного микоза легких (мукормикоза и аспергиллеза) на фоне декомпенсированного сахарного диабета: описание первого клинического случая в Казахстане 32
Смирнова В.А., Шевяков М.А., Баранов В.Л. Провоспалительные цитокины как потенциальные биомаркеры ранней диагностики диабетической дистальной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2 типа 38
Корнишева В.Г., Арифуллина К.К., Пономарева О.К., Белкина Е.А., Аничков Н.Н. Лечение гидроксихлорохином диссеминированной кольцевидной гранулемы у пациентки 68 лет 43
Хисматуллина З.Р., Попова Д.Р., Хамматова А.А., Саяхова Г.Р. Атипичные формы трихофитии: «трансформированный вариант» 48
Гринева Е.М., Алхаджаджра А.Ю.А, Корнишева В.Г., Котрехова Л.П., Мелехина Ю.Э., Гулордава М.Д., Ильягуев М.И., Разнатовский К.И. Подострая красная волчанка, ассоциированная с синдромом Шегрена, индуцированная приемом тербинафина у 63-летнего пациента 52
Голдобина М.В., Божокина Е.А., Разнатовский К.И. Возможности применения низкотемпературной плазмы для коррекции инволюционной атрофии кожи шеи и периорбитальной области у женщин 60

КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кочнева Н.А., Степанова А.Ю. Инвазивный кандидоз и колонизация различных локусов у детей с лейкозами, находящихся на стадии интенсивного лечения 66
Игнатова Н.И., Бирин М.С., Абидуллина А.А., Елагин В.В. Синергетический потенциал фотодитазина и верапамила при фотодинамической инактивации различных видов *Candida* 74

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

Chuvinova I.V., Belova V.V., Kadilnikov D.E. Conidiobolomycosis caused by *Conidiobolus coronatus*: features of evolution and virulence factors of the pathogen, models of disease research (review) 4
Shiralieva R.M., Shevyakov M.A. Clinical features of allergic comorbidity according to modern research data (review) 12
Ametov E.N., Ametov A.N. Dermatological complications of COVID-19 pharmacotherapy: clinical challenges and differential diagnosis (review) 21

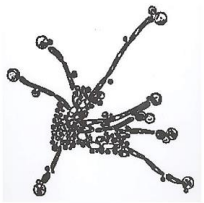
CLINICAL MYCOLOGY AND DERAMATOVENEREOLOGY

Khostelidi S.N., Osokina R.O., Panova Yu.A., Popov D.P., Vostrikova T.Yu., Kovyrshin S.V., Bogomolova T.S., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V. Rhodotorula mucilaginosa endocarditis in a patient without immunosuppression (case report) 27
Bakenova R.A., Utesheva N.Ya., Sharipova G.S., Sagadi N.M., Iskakova A.K., Dun' A.P., Garkalov K.A., Ramazanova B.A., Koloskova E.A., Khostelidi S.N., Bogomolova T.S., Borzova Yu.V., Vasilyeva N.V. Experience with treatment of combined invasive pulmonary mycosis (mucormycosis and aspergilosis) associated with decompensated diabetes mellitus: description of the first clinical case in Kazakhstan 32

Smirnova V.A., Shevyakov M.A., Baranov V.L. Pro-inflammatory cytokines as potential biomarkers for early diagnosis of diabetic distal polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus 38
Kornisheva V.G., Arifullina K.K., Ponomareva O.K., Belkina E.A., Anichkov N.N. Hydroxychloroquine treatment of disseminated granuloma annulare in a 68-year-old female patient 43
Khismatullina Z.R., Popova D.R., Khammatova A.A., Sayakhova G.R. Atypical forms of trichophytia: "transformed variant" 48
Grineva E.M., Alkhadzhajra A.Yu.A., Kornisheva V.G., Kotrekhova L.P., Melekhina J.E., Gulordava M.D., Ilyaguev M.I., Raznatovsky K.I. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with Sjögren's syndrome in a 63-year-old patient 52
Goldobina M.V., Bozhokina E.A., Raznatovskiy K.I. Low temperature plasma application for the correction of involutional skin atrophy of the neck and periorbital area in women 60

CLINICAL AND MEDICAL MICROBIOLOGY

Boronina L.G., Samatova E.V., Kochneva N.A., Stepanova A.U. Invasive candidiasis and colonization of various sites in children with leukemia undergoing intensive treatment 66
Ignatova N.I., Birin M.S., Abidullina A.A., Elagin V.V. Synergistic potential of photodithazoline and verapamil in photodynamic inactivation of different *Candida* species 74



Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина
Адрес редакции: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28. Тел.: (812) 303-51-45
E-mail: mycobiota@szgmu.ru, elena.gukova@szgmu.ru. Заведующий редакцией: Е.С. Гукова.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kashkin Research Institute of Medical Mycology
Address of Editorial Office: Santiago-de-Cuba str., 1/28, Saint-Petersburg, 194291, RUSSIA. Tel.: (812) 303-51-45
E-mail: mycobiota@szgmu.ru, elena.gukova@szgmu.ru. Manager of Editorial Office: E.S. Gukova

«ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»
Рег. № 77-1396 от 20.12.1999 г. ISSN 1999-6780
Журнал входит в Перечень ВАК, включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в реферативный журнал и базы ВИНИТИ.
Оригинал-макет — НИИ «Медицинской микологии им. П. Н. Кашкина СЗГМУ».
Подписано в печать 06.11.2026 г.
Дата выхода в свет 12. 10. 2026 г.

Проблемы медицинской микологии
Problems in Medical Mycology
2026, Т.28, №3

DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-4-11
УДК: 616-002.828

Для цитирования: *Чувинова И.В., Белова В.В., Кадильников Д.Е.* Конидиоболомикоз, вызванный *Conidiobolus coronatus*: особенности эволюции и факторы патогенности возбудителя, модели исследования заболевания (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 4-11. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-4-11

For citation: *Chuvinova I.V., Belova V.V., Kadilnikov D.E.* Conidiobolomycosis caused by *Conidiobolus coronatus*: features of evolution and virulence factors of the pathogen, models of disease research (review). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 4-11. (In Russ). doi:10.24412/1999-6780-2026-3-4-11

КОНИДИОБОЛОМИКОЗ, ВЫЗВАННЫЙ *CONIDIOBOLUS CORONATUS*: ОСОБЕННОСТИ ЭВОЛЮЦИИ И ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ, МОДЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР)

Чувинова И.В. (доцент), Белова В.В. (старший лаборант)*, Кадильников Д.Е. (студент)

Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина (кафедра медицинской биологии), Тамбов, Россия

В статье представлены сведения о внутривидовой изменчивости, факторах патогенности и множественной лекарственной устойчивости Conidiobolus coronatus. Также приведена информация о недостатках существующих моделей инфекции и даны рекомендации по улучшению их качества. Освещен подход к определению уровня вирулентности штаммов C. coronatus по особым гипервариабельным участкам ДНК, а также обсужден новый способ лечения конидиоболомикоза с применением миковирусов и основанных на них векторов, вызывающих вирус-индуцированное подавление генов C. coronatus.

Ключевые слова: *Conidiobolus coronatus*, конидиоболомикоз, миковирусы, VIGS

CONIDIOBOLOMYCOSIS CAUSED BY *CONIDIOBOLUS CORONATUS*: FEATURES OF EVOLUTION AND VIRULENCE FACTORS OF THE PATHOGEN, MODELS OF DISEASE RESEARCH (REVIEW)

Chuvinova I.V. (associate professor), Belova V.V. (senior laboratory assistant), Kadilnikov D.E. (student)

Derzhavin Tambov State University (Department of Medical Biology), Tambov, Russia

The article presents information on the intraspecific variability, pathogenicity factors, and multidrug resistance of Conidiobolus coronatus. It also provides information on the shortcomings of existing infection models and provides recommendations for improving their quality. An approach to determining the virulence level of C. coronatus strains based on specific hypervariable DNA regions is discussed, and a new method for treating conidiobolomycosis using mycoviruses and their vectors that cause virus-induced gene silencing in C. coronatus is discussed.

Key words: *Conidiobolus coronatus*, conidiobolomycosis, mycoviruses, VIGS

ВВЕДЕНИЕ

Конидиоболомикоз представляет собой хроническую инфекцию, поражающую ринофациальную область [1]. Возбудителем данной болезни является энтомопатогенный гриб *Conidiobolus coronatus* (Costantin) Batko, распространенный в тропических и субтропических регионах.

C. coronatus способен заражать шесть отрядов насекомых (*Diptera, Hemiptera, Hymenoptera, Isoptera, Orthoptera, Thysanoptera*), а также членистоногих вне класса *Insecta* (представители классов *Arachnida, Entognatha* и *Symphyla*) [2, 3].

Являясь менее специализированным энтомопатогенным микромицетом, *C. coronatus* может расти в

* Контактное лицо: Белова Валерия Владимировна, e-mail: vuz.lera@yandex.ru

почве как сапротрофный микроорганизм [4]. Он встречается в почвах, богатых органическими веществами, особенно на участках, покрытых разлагающимся растительным материалом [5]. *C. coronatus* лучше растет в условиях жаркого и влажного климата, характерного для тропических и субтропических районов. В опытах *in vitro* было доказано, что наиболее благоприятными условиями для представителей рода *Conidiobolus* являются высокая влажность (98-100%) и температура от 16 °C до 30 °C [5].

Заражение человека этим грибком происходит путем вдыхания спор гриба или посредством заноса возбудителя в организм через травмированные участки кожи. Обычно сначала *C. coronatus* поражает носовые пазухи, затем переходит на подкожные ткани лица. Этот паразит насекомых приобрел способность вызывать заболевание у человека по причине высокой внутривидовой изменчивости: некоторые штаммы *C. coronatus* могут расти и размножаться при 37 ºC, что позволяет им заражать млекопитающих. В большинстве случаев конидиоболомикоз регистрируют у иммунокомпетентных пациентов, проживающих в регионах с влажным климатом. Например, к таким регионам относятся Индия, запад Африки (преимущественно Нигерия), восточное побережье США.

С конидиоболомикозом связаны три главные проблемы: наличие множественной лекарственной устойчивости у *C. coronatus*, отсутствие адекватной модели исследования данного заболевания и вопрос безопасности применения инсектицида на основе *C. coronatus*. Последняя проблема связана с тем, что в сельском хозяйстве энтомопатогенные грибы используют в качестве биоцида против насекомых-вредителей [18]. С таким же успехом можно задействовать и *C. coronatus* для подобных целей, но наличие случаев конидиоболомикоза у людей ставит под сомнение безопасность данного инсектицида. Стоит учесть, что заболевание развивается как у иммуносупрессированных, так и у иммунокомпетентных пациентов. Поэтому необходимо более подробное изучение *C. coronatus*, чтобы не допустить заражения им людей при применении в качестве естественного оружия против некоторых насекомых. К тому же не исключено распространение конидиоболомикоза среди туристов при посещении регионов, связанных с высоким риском инфицирования данным патогеном. Несмотря на то, что возбудитель конидиоболомикоза чаще всего встречается в Индии и странах Африки, потепление климата на планете может способствовать расширению ареала *C. coronatus* [6]. Так, в Португалии конидиоболомикоз, вызванный *C. coronatus*, был зарегистрирован у иммунокомпетентного коренного жителя, не выезжавшего за границу. Предположительно, фактором риска была работа в области сельского хозяйства [7]. Как известно, Португалия не является эндемичным регионом по конидиоболомикозу. Таким образом, необходимо отметить, что географическое распространение данного микромицета постепенно меняется. Все перечисленные обстоятельства свидетельствуют о том, что изучение *C. coronatus* является актуальной задачей в области здравоохранения.

Хотя в России случаи конидиоболомикоза не зарегистрированы из-за отсутствия оптимальных климатических условий для *C. coronatus*, существует возможность заражения российских туристов, посещавших страны, для которых характерно это заболевание, а также его наличие у мигрантов из таких стран. Это предположение мы основываем на том, что имеются случаи завоза других микозов на территорию России. Так, эндемичные глубокие микозы регистрируют в России только как следствие посещения туристами районов с постоянным и массовым распространением данных микозов [8]. Например, диагноз кокцидиоидоза был установлен у пациентки, вернувшейся из заграничного путешествия, одним из пунктов которого была Калифорния (эндемичная территория по кокцидиоидозу) [9]. Такой сценарий выявления завозных случаев конидиоболомикоза имеет место в некоторых европейских странах. Например, в Швейцарии это заболевание было обнаружено у мигранта из Судана (Северная Африка), а в Португалии – у мигранта из Гвинеи-Бисау (Западная Африка) [10, 11]. Помимо европейских стран, случай «завозного» конидиоболомикоза отмечен и на Ближнем Востоке. Так, в Дубае (ОАЭ) это заболевание зарегистрировано у туриста, который посещал центральную Индию [12]. Таким образом, исходя из опыта зарубежных стран, наличие «завозного» конидиоболомикоза возможно и в России. Следует подчеркнуть, что в соседних с РФ странах имеют место случаи конидиоболомикоза, не связанные с туристами или мигрантами. В частности, на юге Китая (провинция Цзянси) выявлен случай конидиоболомикоза у фермера, выращивающего рис [13]. Скорее всего, это объясняется субтропическим климатом данного региона, который создает наиболее благоприятные условия для существования *C. coronatus* в почве.

Однако в России зарегистрированы случаи грибковой инфекции насекомых, вызванной *C. coronatus,* например, заражение различных видов тлей [14]. Дополнительно это подтверждается тем, что штамм *C. coronatus*, который хранится во Всероссийской коллекции микроорганизмов (ВКМ) под номером F-1710, был выделен из гороховой тли (*Acyrthosiphon pisum*) на территории Самарской области. Объяснение этому то, что *C. coronatus* является космополитным грибом благодаря своей приспособленности к неблагоприятным условиям посредством образования покоящихся спор двух типов: ворсинчатых спор – villose resting spores, имеющих на поверхности множество выростов, и лорикоконидий, покрытых двумя или тремя плотными слоями оболочки [15, 16]. Известно, что лорикоконидии сохраняют способность к прорастанию в течение продолжительного периода времени (от нескольких недель до нескольких сезонов) [4]. В частности, такие споры позволяют микромицету пережить

зиму, характерную для умеренно-континентального климата [4]. Такая способность была экспериментально доказана в опыте Müller-Kögler E. и Zimmermann G. [17]: при температуре -18 °C культура *C. coronatus*, выращенная на питательной среде ВР (органический солод 3%, пептон 0,5%, агар 3%), сохраняла жизнеспособность приблизительно 6 месяцев в лабораторных условиях. Также было установлено, что культура *C. coronatus* при более высокой температуре (4 °C) может существовать до 4-х лет в стерильной почве [17].

Хотя исследований по наличию *C. coronatus* в почвах России не проводили, можно предположить, что таковое имеет место, вследствие того, что изоляты *C. coronatus* были выделены из различных видов тлей на территории РФ [14]. Так как первоначальным источником заражения насекомого этим сапрофитным грибом является почва, то, по нашему мнению, случаи инфицирования тлей косвенно подтверждают наличие *C. coronatus* в почвах нашей страны. В частности, этот микромицет может встречаться в теплицах, где поддерживается постоянная влажность и благоприятная для него температура [16].

Цель исследования: выявить особенности биологии *C. coronatus*, позволяющие этому патогену заражать людей и развивать множественную лекарственную устойчивость.

Задачи исследования

Для достижения указанной цели мы провели анализ научной информации по следующим направлениям:

- внутривидовая изменчивость;
- факторы патогенности;
- модели инфекции;
- множественная лекарственная устойчивость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск научной информации осуществляли в англоязычной базе данных PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) по ключевым словам, приведенным в таблице 1.

Таблица 1

Параметры поиска информации в базе данных PubMed

Ключевые слова	Всего найдено	Включено в список литературы	Ссылки на список литературы
Conidiobolus coronatus	138	16	[1,5,19-21,23,25,26,27, 30,32,34,35,37,38]
evolution *Conidiobolus*	30	1	[18]
Conidiobolus spp.	26	1	[22]
conidiobolomycosis	167	4	[24, 28, 36, 39]
susceptibility to antifungal drugs *Conidiobolus*	12	2	[29, 33]
drug resistance *Conidiobolus*	11	1	[31]
mycovirus VIGS	19	1	[40]
mycoviruses of *Conidiobolus*	5	4	[41-44]

Основные критерии включения: соответствие теме исследования (факторы патогенности; модели инфекции; лекарственная устойчивость; особенности эволюции, позволяющие перейти к заражению млекопитающих), наличие ключевых слов в тексте статьи.

Дополнительные критерии включения для клинических случаев: наличие сведений о множественной лекарственной устойчивости (от двух препаратов и более).

Критерии исключения: работы, не затрагивающие проблемы развития инфекции *C. coronatus* у человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование внутривидовой изменчивости *C. coronatus* давно привлекало ученых. Еще в 1978 г. De Bievre C. с соавторами [19] было установлено, что существуют 2 группы штаммов *C. coronatus* по отношению содержания в клеточной стенке глюкозы и маннозы. Эти группы специализируются на разных хозяевах и относятся к различным средам обитания. Соотношение глюкоза/манноза в первой группе колеблется в пределах 0,92-1,3. Эти штаммы были выделены от человека и шимпанзе. Для второй группы характерно иное соотношение – 2,7-4,1. Штаммы данной группы были обнаружены в почве и в организме лошади. Клеточная стенка у штаммов второй группы более богата глюкозой по сравнению с первой группой. Скорее всего, различие в содержании этих углеводов отвечает за определенный круг хозяев. Данное направление исследований было продолжено в работе Wieloch W. с коллегами [20]. Авторы изучили гипервариабельные локусы ДНК тринадцати штаммов *C. coronatus* и выявили шесть вариантов патогенности для личинок *Galleria mellonella* (от высоко- до низкопатогенных штаммов с эффективностью от 100 до 10% соответственно). Было отмечено, что вирулентность штамма зависит от присутствия особых гипервариабельных локусов. Ввиду этого многообещающим является изучение ДНК-маркеров степени вирулентности у штаммов *C. coronatus*, поражающих человека. В качестве таких ДНК-маркеров могут выступать гипервариабельные локусы, имеющие сходство у штаммов с высокой или низкой вирулентностью. Это будет полезным для диагностики и лечения конидиоболомикоза. Если ранее De Bievre C. с сотрудниками [19] с помощью химического анализа пытались доказать существование разных групп внутри одного вида в зависимости от среды обитания, то затем эта проблема была освещена посредством изучения ДНК *C. coronatus* [21]. Авторы данной работы проанализировали полиморфные последовательности ДНК одиннадцати штаммов *C. coronatus* и пришли к выводу, что данный вид обладает

высокой изменчивостью. Так, наибольший уровень генетической дивергенции обнаружен между изолятами, полученными от пациентов с конидиоболомикозом, и изолятами, выделенными из почвы и насекомых. Следовательно, для поражения людей в процессе эволюции были отобраны многочисленные мутации, не встречающиеся у энтомопатогенных изолятов. По нашему мнению, необходимо изучить такие мутации с тем, чтобы в дальнейшем осуществлять подавление генов *C. coronatus*, ответственных за развитие инфекции у людей. Для этой цели можно использовать метод малых интерферирующих РНК и другие подходы молекулярной биологии.

Особые факторы патогенности *C. coronatus*, позволяющие заражать теплокровных (гомойотермных) животных, малоизучены. Обычно способность инфицировать человека объясняют наличием мощной ферментной системы, позволяющей разлагать различные органические вещества [5]. Также есть предположение, что феномен Сплендора-Хеппли (образование эозинофильного слоя вокруг гиф) отвечает за сокрытие антигенов *C. coronatus* от иммунной системы [5]. Благодаря результатам лабораторных наблюдений за ростом *C. coronatus in vitro* было выяснено, что этот патоген выделяет в культуральную среду такие ядовитые вторичные метаболиты, как гидроксиметилазоксибензол и азоксибензолдикарбоновая кислота [5]. Однако еще не доказано образование таких метаболитов при заражении животных [5]. Это может быть особенностью лабораторной культуры *C. coronatus* и не проявляться *in vivo*. Также еще одним фактором патогенности является способность *C. coronatus* расти и размножаться при 37 °C. Этим свойством обладают только штаммы, выделенные от людей (в отличие от штаммов из окружающей среды), что доказывает наличие определенных мутаций, ответственных за заражение млекопитающих [22]. Было замечено, что такие штаммы растут быстрее при 37°C. Липазы *C. coronatus* работают в широком интервале температур (от 30 до 60 °C), а наибольшая их активность наблюдается при 35 °C [23]. Такое свойство позволяет патогену проникать в организм теплокровных животных. Также *C. coronatus* с помощью белка, схожего с ферритином, может накапливать железо для различных процессов жизнедеятельности [24]. Разные способы связывания железа характерны и для других патогенных грибов [24].

Способность к выработке множества сильнодействующих ферментов является наследием эволюционного прошлого *C. coronatus* [5]. Предки энтомофторовых грибов были сапрофитами и существовали за счет поглощения продуктов ферментативного разложения сложных органических веществ, таких как целлюлоза, хитин, суберин и др [5, 18]. Источником таких веществ выступала растительная подстилка, в том числе находящиеся в ней мертвые насекомые [5, 18]. Предположительно, энтомофторовые грибы в ходе эволюции приспособили свою ферментативную систему к вторжению в живые организмы. По мнению Gryganskyi A.P. с коллегами [18], переход от сапрофитного образа жизни к паразитированию на живых насекомых происходил в несколько этапов. Первые паразиты насекомых среди предков энтомофторовых грибов обладали слабой вирулентностью и широким кругом хозяев. Постепенно с возрастанием вирулентности грибов круг их хозяев уменьшался, и паразитирование стало высокоспециализированным. Позднее некоторые энтомофторовые грибы (представители *Conidiobolus* и *Basidiobolus*) стали поражать и млекопитающих.

На данный момент не существует адекватной модели инфекции. В ряде опытов на животных не удалось воспроизвести у них конидиоболомикоз. Так, заражение мышей, морских свинок и хомяков *C. coronatus* заканчивалось самоизлечением [25]. Li Y. с сотрудниками [26] наблюдали слабую вирулентность *C. coronatus* при инфицировании мышей (отсутствие местного заражения и распространения инфекции). Только у иммунокомпрометированных мышей был обнаружен экспериментальный конидиоболомикоз. Таким образом, авторы перечисленных работ приходят к одному выводу: вирулентность *C. coronatus* очень низкая. Но это не соответствует действительности, так как конидиоболомикоз диагностируют и у иммунокомпетентных пациентов. Мы считаем, что для прояснения данной ситуации возможно использовать культуру клеток млекопитающих (в частности, это могут быть клетки линии HeLa) в качестве модели протекания конидиоболомикоза. Для изучения взаимодействия *C. coronatus* с хозяином, а также для установления факторов патогенности мы предлагаем применить метод РНК-секвенирования, позволяющий выявить наиболее активно экспрессирующиеся гены *C. coronatus* и определить пути метаболизма этого патогена.

По мнению Choon S.E. с соавторами [27], представители рода *Conidiobolus* обладают способностью к развитию множественной лекарственной устойчивости к большинству распространенных противогрибковых лекарственных средств (ПГЛС) по результатам опытов *in vitro*. Полученные нами данные анализа публикаций согласуются с этими выводами: действительно, некоторые штаммы *C. coronatus* проявляют резистентность по отношению ко многим препаратам (табл. 2).

Таблица 2

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) некоторых ПГЛС по отношению к *C. coronatus*

ПГЛС	МПК, мг/л	Дата исследования	Ссылки на список литературы
Амфотерицин В	0,39	1984	[28]
Флуцитозин	234,6	1999	[29, 30]
Флуконазол	107,5		
Кетоконазол	20,7		
Итраконазол	11,3		
Миконазол	11,3		
Амфотерицин В	3,1		
Флуконазол	> 64	2018	[31]
Итраконазол	> 16		
Позаконазол	> 16		
Вориконазол	> 16		
Изавуконазол	> 16		
Каспофунгин	> 8		
Микафунгин	> 8		
Анидулафунгин	4		
Амфотерицин В	2		
Тербинафин	0,125		
Амфотерицин В	>2	2019	[32]

Как видно из приведенной выше таблицы, высокие значения МПК характерны для азолов, а максимально низкие – для тербинафина. Примечательно, что еще в 1999 г. Guarro J. с сотрудниками [29] были выявлены изоляты *Conidiobolus* spp., которые оказались устойчивыми ко всем протестированным ПГЛС. Эта тенденция, как мы видим, сохраняется до настоящего времени, что свидетельствует о продолжении существования этой нерешенной проблемы в здравоохранении. По данным Varghese L. с коллегами [33], именно азолы и амфотерицин В обладают наиболее высокими значениями МПК. Помимо опытов *in vitro*, в ряде клинических случаев конидиоболомикоза также подтверждено наличие множественной лекарственной устойчивости у *C. coronatus* (табл. 3).

Таблица 3

Клинические случаи неуспешной терапии конидиоболомикоза

ПГЛС	Доза	Период терапии	Суммарная доза	Дата публикации клин. случая	Ссылки на список литературы
Сульфаметоксазол + триметоприм	-	2 месяца	-	2001	[34]
Амфотерицин В	-	-	1130 мг		
Цетоконазол	400 мг/день	6 месяцев	-		
Флуконазол	200 мг/день	2 месяца	-		
Итраконазол	400 мг/день	2 месяца	-		
	200 мг/день	4 месяца	-		
Флуконазол	400 мг/день	-	-	2006	[35]
Флуконазол + тербинафин	флуконазол – 400 мг/день; тербинафин – 250 мг/день	9 месяцев	-	2015	[36]
	флуконазол – 800 мг/день; тербинафин – 500 мг/день	6 месяцев	-		

Согласно результатам исследований *in vitro*, наиболее эффективными препаратами против конидиоболомикоза являются амфотерицин В и тербинафин, однако их эффективность не абсолютная. Применение амфотерицина В ограничено его токсичным влиянием на функции почек, вследствие чего врачи вынуждены придерживаться трех стратегий сохранения здоровья пациента: 1) снижение дозы данного лекарства; 2) уменьшение времени его применения; 3) перевод пациента на лечение менее эффективным, но более безопасным препаратом. Все эти стратегии приводят к прогрессированию конидиоболомикоза. Так, Hoogendijk C.F. с соавторами [35] приводят клиническое наблюдение, показывающее необходимость пересмотра существующих подходов к лечению этого заболевания. Пациента, страдающего конидиоболомикозом, перевели с амфотерицина В на флуконазол в связи с ухудшением состояния почек. Но после отмены амфотерицина В началось быстрое распространение микромицета в тканях легких по причине неэффективности флуконазола, что в дальнейшем привело к гибели больного. Помимо того, что амфотерицин В имеет серьезные побочные действия, был отмечен плавный рост МПК данного препарата со временем (табл. 4). Следовательно, амфотерицин В постепенно теряет свое высокое воздействие на *C. coronatus*, что в дальнейшем может привести к увеличению случаев трудноизлечимого конидиоболомикоза.

Таблица 4

Изменение МПК амфотерицина В в отношении *C. coronatus* в период с 1984 г. по 2019 г. с тенденцией к ее возрастанию

МПК	Год	Ссылки на список литературы
0,39	1984	[28]
3,1	1999	[29, 30]
2	2018	[31]
>2	2019	[32]

В последнее время для лечения конидиоболомикоза стали предлагать тербинафин, обладающий высокой эффективностью по отношению к *C. coronatus*. По данным Erker C. с коллегами [31], МПК тербинафина составляет 0,125 мкг/мл, что значительно меньше МПК других ПГЛС. Однако имеются случаи развития лекарственной устойчивости к тербинафину у *C. coronatus*. Согласно сведениям Blumentrath C.G. с сотрудниками [36], совместное применение флуконазола и тербинафина в течение 15 месяцев не дало видимых результатов: в первое время (9 месяцев от начала терапии) у пациента наблюдалось частичное улучшение, но в последующем не было отмечено положительной динамики. Таким образом, в процессе лечения конидиоболомикоза врачи часто сталкиваются с лекарственной устойчивостью *C. coronatus* по отношению к некоторым препаратам. В связи с этим возникает необходимость длительного поиска успешной комбинации лекарств. Это обстоятельство снижает шансы

пациента на выздоровление, особенно когда заболевание имеет быстрое течение, как в случае диссеминированного энтомофторомикоза [35]. Valle A.C. с соавторами [34] приводят клиническое наблюдение безуспешной терапии в течение 8 лет хронического конидиоболомикоза несколькими сменяющими друг друга препаратами. Эффективной оказалась комбинация итраконазола с флуконазолом, но потребовалось два года для полного излечения. Ввиду перечисленных обстоятельств, разработка нового подхода к терапии конидиоболомикоза является актуальной задачей для здравоохранения.

Принимаются попытки по установлению причин множественной лекарственной устойчивости у *C. coronatus*. Так, механизм устойчивости к азолам был частично раскрыт в работе Ngwenya M.L. с коллегами [37]. Авторы выяснили, что большинство (11 из 12) семейств монооксигеназ цитохрома P450 *C. coronatus* являются новыми. По сравнению с остальными представителями энтомопатогенных грибов у *C. coronatus* наибольшее количество таких монооксигеназ (142 единицы). В каждом семействе P450 около 80% представителей образуют копии. Предположительно, такая дупликация способствовала быстрому образованию новых семейств P450 у *C. coronatus*. Этот микромицет имеет широкий диапазон реакций на азолы ввиду начавшегося процесса «цветения» (новообразования) семейств P450. Так как P450 является мишенью для азолов, то растущее разнообразие этих монооксигеназ у *C. coronatus* является потенциальной причиной образования азолоустойчивых представителей данного вида. Таким образом, применение азолов в монотерапии конидиоболомикоза потеряет свою эффективность с течением времени.

Помимо развития лекарственной устойчивости у *C. coronatus*, современные препараты имеют и другие недостатки: наличие рецидивов болезни [38], побочные эффекты применения высоких доз в течение длительного времени [39]. Все это приводит к отказу пациентов от лечения [39].

Предположительно, можно применить VIGS-векторы на основе миковирусов для вывода из строя генов факторов вирулентности *C. coronatus*. Технология вирус-индуцированного подавления генов (*англ.* virus-induced gene silencing, *сокр.* VIGS) основана на РНК-интерференции вирусных транскриптов в организме-хозяине. Если в такой вектор встроить собственные гены организма (к примеру, гены факторов патогенности), то можно добиться подавления их экспрессии. Имеются работы по использованию таких векторов для борьбы с фитопатогенными грибами. Так, Zhang L. с сотрудниками [40] описывают применение миковируса *Fusarium graminearum gemytripvirus* 1 (FgGMTV1) для создания на его основе вектора p26-D4, вызывающего гиповирулентность у *Fusarium graminearum*. Также недавно были найдены миковирусы, поражающие четырех представителей рода *Conidiobolus*: *Conidiobolus heterosporus* [41], *Conidiobolus adiaeretus* [42], *Conidiobolus taihushanensis* [43] и *Conidiobolus lii* [44]. Эти открытия являются предпосылками для разработки нового метода лечения конидиоболомикоза при помощи VIGS-векторов.

ВЫВОДЫ

1. Ввиду быстрой эволюции *C. coronatus* необходимо более тщательно исследовать факторы патогенности данного вида. Мы предлагаем начать изучение мутаций *C. coronatus*, ответственных за инфицирование млекопитающих, с тем, чтобы подавить экспрессию этих измененных генов при помощи методов молекулярной биологии. Также можно применить гипервариабельные локусы *C. coronatus* в качестве ДНК-маркеров степени вирулентности штаммов. Это позволит улучшить диагностику и лечение конидиоболомикоза.

2. По нашему мнению, целесообразно расширить применение моделей *in vitro* на основе клеток млекопитающих (к примеру, линия HeLa) для изучения процессов взаимодействия данного патогена с организмом человека, так как современные модели инфекции не дают полного представления о механизмах развития заболевания.

3. Вследствие наличия множественной лекарственной устойчивости у *C. coronatus* перспективным методом терапии конидиоболомикоза является применение миковирусов и созданных на их основе VIGS-векторов.

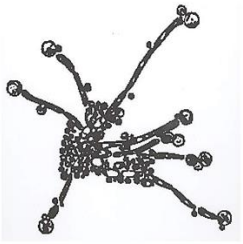
ЛИТЕРАТУРА

1. *Sherchan R., Zahra F.* Entomophthoromycosis. 2024. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
2. *Hajek A.E., Scott K.L., Sanchez-Peña S.R. et al.* Annotated checklist of arthropod-pathogenic species in the *Entomophthoromycotina* (Fungi, Zoopagomycota) in North America. MycoKeys. 2025; 114: 329-366. doi: 10.3897/mycokeys.114.139257
3. *Sacco N.E., Hajek A.E.* Diversity and breadth of host specificity among arthropod pathogens in the *Entomophthoromycotina.* Microorganisms. 2023; 11 (7): 1658. doi: 10.3390/microorganisms11071658
4. *Gryganskyi A.P., Mullens B.A., Gajdeczka M.T. et al.* Hijacked: Co-option of host behavior by entomophthoralean fungi. PLoS Pathog. 2017; 13 (5): e1006274. doi: 10.1371/journal.ppat.1006274
5. *Vilela R., Mendoza L.* Human pathogenic entomophthorales. Clin. Microbiol. Rev. 2018; 31 (4): e00014-18. doi:10.1128/CMR.00014-18

6. *Nnadi N.E., Carter D.A.* Climate change and the emergence of fungal pathogens. PLoS Pathog. 2021; 17 (4): e1009503. doi: 10.1371/journal.ppat.1009503
7. *Pestana J., Carmo A., Ribeiro J.C. et al.* Chronic invasive rhinosinusitis by *Conidiobolus coronatus*, an emerging microorganism. J. Mycol. Med. 2019; 29 (1): 67-70. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.12.004
8. *Кулько А.Б.* Спектр возбудителей глубоких микозов человека. Онкогематология. 2012; 7 (3): 55-62. [Kulko A.B. Pathogens spectrum of deep human mycosis. Онкогематология. 2012 г.; 7 (3): 55-62. (In Russ.)].
9. *Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Попова В.В. и др.* Первый случай успешного лечения кокцидиоидоза в России. Описание случая и обзор литературы. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20 (4): 10-14. [Borzova Yu.V., Desyatik E.A., Popova V.V., et al. First case of successful treatment of coccidioidomycosis in Russia. Case description and literature review. Problems in Medical Mycology. 2018; 20 (4): 10-14. (In Russ.)].
10. *Fischer N., Ruef Ch., Ebnöther C. et al.* Rhinofacial *Conidiobolus coronatus* infection presenting with nasal enlargement. Infection. 2008; 36 (6): 594-6. doi: 10.1007/s15010-008-8056-5
11. *Bento D.P., Tavares R., Martins Mda L., et al.* Atypical presentation of entomophthoromycosis caused by *Conidiobolus coronatus*. Med. Mycol. 2010; 48 (8): 1099-104. doi: 10.3109/13693786.2010.497973
12. *Deak L., Mudalagiriyappa S., Ballin A., et al.* Rhinofacial *Conidiobolus coronatus* fungal infection presenting as an intranasal tumour. Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2018; 18 (4): e549-e552. doi: 10.18295/squmj.2018.18.04.022
13. *Yang X., Li Y., Zhou X., et al.* Rhinofacial conidiobolomycosis caused by *Conidiobolus coronatus* in a Chinese rice farmer. Mycoses. 2010; 53(4): 369-73. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01716.x
14. *Gouli S.Y., Gouli V.V.* Entomophylous fungi causing human mycoses. Advances in Medical Mycology. 2004; 4: 89-90.
15. *Włóka E., Boguś M.I., Wrońska A.K., et al.* Insect cuticular compounds affect *Conidiobolus coronatus* (*Entomophthorales*) sporulation and the activity of enzymes involved in fungal infection. Sci. Rep. 2022; 12 (1): 13641. doi: 10.1038/s41598-022-17960-z
16. *Gindin G., Ben-Ze 'ev I.S.* Natural occurrence of and inoculation experiments with *Conidiobolus coronatus* and *Conidiobolus* sp. in glasshouse populations of Bemisia tabaci. Phytoparasitica. 1994; 22: 197-208. doi: 10.1007/BF02980319
17.*Müller-Kögler E., Zimmermann G.* Zur aufbewahrung entomogener pilzkulturen. Entomophaga. 1980; 25: 301-311. doi: 10.1007/BF02371929
18. *Gryganskyi A.P., Nie Y., Hajek A.E., et al.* The Early terrestrial fungal lineage of *Conidiobolus*-transition from saprotroph to parasitic lifestyle. J. Fungi (Basel). 2022; 8 (8): 789. doi:10.3390/jof8080789
19. *De Bievre C., Fromentin H., Mariat F.* Etudes de la composition en sucres de souches de *Conidiobolus saprophytes* ou pathogènes pour l'homme et l'animal. Mycopathologia. 1978; 63 (3): 167-72. doi:10.1007/BF00490932
20. *Wieloch W., Sacharczuk M., Boguś M.I., Jaszczak K.* A study for minisatellitic markers of *Conidiobolus coronatus'* pathogenicity to *Galleria mellonella* larvae. J. Invertebr .Pathol. 2004; 85 (2): 63-9. doi: 10.1016/j.jip.2004.02.005
21. *Pérez-Martínez C., Rojas-Martínez R.I., Alatorre-Rosas R., et al.* Análisis de la variación intraespecífica de *Conidiobolus coronatus* usando RAPD y secuencias ITS. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2013; 31 (6): 357-62. doi:10.1016/j.eimc.2012.10.007.
22. *Shaikh N., Hussain K.A., Petraitiene R., et al.* Entomophthoramycosis: a neglected tropical mycosis. Clin. Microbiol. Infect. 2016; 22 (8): 688-94. doi:10.1016/j.cmi.2016.04.005
23. *Okafor J.I., Gugnani H.C.* Lipase activity of *Basidiobolus* and *Conidiobolus* species. Mycoses. 1990; 33 (2): 81-5. doi:10.1111/myc.1990.33.2.81
24. *Acosta-España J.D., Voigt K.* An old confusion: Entomophthoromycosis versus mucormycosis and their main differences. Front. Microbiol. 2022; 13: 1035100. doi: 10.3389/fmicb.2022.1035100
25. *López-Martínez R., Toriello C., Mier T., et al.* Estudio de la patogenicidad de *Conidiobolus coronatus* en animales de experimentacion. Mycopathologia. 1978; 66 (1-2): 59-65. doi: 10.1007/BF00429594
26. *Li Y., Fang X., Zhou X., et al.* Pathogenicity of *Conidiobolus coronatus* and *Fusarium solani* in mouse models. Mycoses. 2017; 60 (6): 394-401. doi: 10.1111/myc.12607
27. *Choon S.E., Kang J., Neafie R.C., et al.* Conidiobolomycosis in a young Malaysian woman showing chronic localized fibrosing leukocytoclastic vasculitis: a case report and meta-analysis focusing on clinicopathologic and therapeutic correlations with outcome. Am. J. Dermatopathol. 2012; 34 (5): 511-22. doi:10.1097/DAD.0b013e31823db5c1
28. *Yangco B.G., Okafor J.I., TeStrake D. In vitro* susceptibilities of human and wild-type isolates of *Basidiobolus* and *Conidiobolus* species. Antimicrob. Agents Chemother. 1984; 25 (4): 413-6. doi: 10.1128/AAC.25.4.413
29. *Guarro J., Aguilar C., Pujol I. In vitro* antifungal susceptibilities of *Basidiobolus* and *Conidiobolus* spp. strains. J. Antimicrob. Chemother. 1999; 44 (4): 557-60. doi: 10.1093/jac/44.4.557
30. *Sigera L.S.M., Janappriya G.H.D.C., Lakshan M.T.D., et al.* Rhinofacial conidiobolomycosis: A case series and review of the literature. Ear. Nose Throat. J. 2021; 100 (5_suppl): 835S-841S. doi:10.1177/0145561319892475
31. *Erker C., Huppler A.R., Walsh T.J., et al.* Successful treatment of invasive conidiobolus infection during therapy for acute lymphoblastic leukemia. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2018; 40 (7): e446-e449. doi:10.1097/MPH.0000000000000985

32. *Sun L., Wan Z., Li R., Yu J. In vitro* activities of nine antifungal agents against rare pathogenic fungi. J. Med. Microbiol. 2019; 68 (11): 1664-1670. doi: 10.1099/jmm.0.001083
33. *Varghese L., Kurien R., Sahni D.R., et al.* Rhinofacial conidiobolomycosis: Clinical and microbiological characterisation and shift in the management of a rare disease. Mycoses. 2021; 64 (8): 882-889. doi: 10.1111/myc.13294
34. *Valle A.C., Wanke B., Lazéra M.S., et al.* Entomophthoramycosis by *Conidiobolus coronatus*. Report of a case successfully treated with the combination of itraconazole and fluconazole. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2001; 43 (4): 233-6. doi: 10.1590/s0036-46652001000400012
35. *Hoogendijk C.F., van Heerden W.F., Pretorius E., et al.* Rhino-orbitocerebral entomophthoramycosis. Int. J. Oral Maxillofac Surg. 2006; 35 (3): 277-80. doi: 10.1016/j.ijom.2005.07.021
36. *Blumentrath C.G., Grobusch M.P., Matsiégui P.B., et al.* Classification of rhinoentomophthoromycosis into atypical, early, intermediate, and late disease: A proposal. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9 (10): e0003984. doi:10.1371/journal.pntd.0003984
37. *Ngwenya M.L., Chen W., Basson A.K., et al.* Blooming of unusual cytochrome P450s by tandem duplication in the pathogenic fungus *Conidiobolus coronatus*. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (6): 1711. doi: 10.3390/ijms19061711
38. *Sharath S., Bansal A., Sinha S., Ahuja A.* Successful management of rhinofacial *Conidiobolus coronatus* infection with itraconazole monotherapy. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2024; 112 (1): 158-160. doi: 10.4269/ajtmh.24-0196
39. *El-Shabrawi M.H., Arnaout H., Madkour L., Kamal N.M.* Entomophthoromycosis: a challenging emerging disease. Mycoses. 2014; 57 Suppl 3: 132-7. doi: 10.1111/myc.12248
40. *Zhang L., Wang S., Ruan S., et al.* A Mycovirus VIGS vector confers hypovirulence to a plant pathogenic fungus to control wheat FHB. Adv. Sci. (Weinh). 2023; 10 (29): e2302606. doi: 10.1002/advs.202302606
41. *Qu J., Shi N., Yang G., Huang B.* Molecular characterization of a novel totivirus infecting the basal fungus *Conidiobolus heterosporus*. Arch. Virol. 2021; 166 (6): 1801-1804. doi:10.1007/s00705-021-05054-6
42. *Shi N., Xie T., Yang G., et al.* Molecular characterization of two novel totiviruses coinfecting the basal fungus *Conidiobolus adiaeretus*. Arch. Virol. 2022; 168 (1): 7. doi:10.1007/s00705-022-05689-z
43. *Yin Y., Wang P., He L., et al.* Discovery and genomic characterization of three double-stranded RNA viruses coinfecting *Conidiobolus taihushanensis*. Arch. Virol. 2024; 169 (10): 195. doi:10.1007/s00705-024-06129-w
44. *Zhu S., Wang P., Yin M., et al.* Identification and complete genome sequences of two novel double-stranded RNA viruses infecting the basal fungus *Conidiobolus lii*. Arch. Virol. 2025; 170 (10): 213. doi: 10.1007/s00705-025-06413-3

Поступила в редакцию журнала 27.04.26
Принята к печати 27.10.26



DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-12-20
УДК:616-056.3:616.5-002:616.248: 616.211-002: 616.329-002

Для цитирования: *Ширалиева Р.М., Шевяков М.А.* Клинические особенности аллергической коморбидности по данным современных исследований (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 12-20. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-12-20

For citation: *Shiralieva R.M., Shevyakov M.A.* Clinical features of allergic comorbidity according to modern research data (review). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 12-20. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-12-20

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ ПО ДАННЫМ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР)

Ширалиева Р.М. (аспирант), Шевяков М.А. (профессор)*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии), Санкт-Петербург, Россия

В обзоре представлен современный анализ феномена аллергической коморбидности – одновременного или последовательного наличия у пациента нескольких аллергических заболеваний. Рассмотрены исторические аспекты термина «коморбидность», его определение в российской клинической практике, а также концепция «аллергической триады». Подробно описаны этапы и эпидемиология «атопического марша» с акцентом на частоту встречаемости пищевой аллергии (ПА), атопического дерматита (АтД), аллергического ринита (АР), бронхиальной астмы (БА) и эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) в различных популяциях, приведены данные о распространенности их сочетаний. Обсуждается общность иммунопатогенетических механизмов, лежащих в основе аллергической коморбидности, с фокусом на ключевую роль цитокиновых путей IL-4, IL-13 и IL-5. Особое внимание уделено перспективам применения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), особенно омализумаба, дупилумаба, бенрализумаба и тезепелумаба, в лечении пациентов с аллергической коморбидностью.

Ключевые слова: аллергическая коморбидность, атопический марш, атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, эозинофильный эзофагит, генно-инженерная биологическая терапия, дупилумаб, омализумаб

CLINICAL FEATURES OF ALLERGIC COMORBIDITY ACCORDING TO MODERN RESEARCH DATA (REVIEW)

Shiralieva R.M. (postgraduate student), Shevyakov M.A. (professor)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Clinical Mycology, Allergology, and Immunology), St. Petersburg, Russia

This review presents a contemporary analysis of the phenomenon of allergic comorbidity – the simultaneous or sequential presence of multiple allergic diseases in a patient. The historical aspects of the term "comorbidity," its definition in Russian clinical practice, and the concept of the "allergic triad" are examined. The stages and epidemiology of the "atopic march" are described in detail, with a focus on the prevalence of food allergy (FA), atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis (AR), bronchial asthma (BA), and eosinophilic esophagitis (EoE) across various populations; data on the prevalence of their co-occurrence are also presented. The common immunopathogenetic mechanisms underlying allergic comorbidity are discussed, with a focus on the key role of the IL-4, IL-13, and IL-5 cytokine pathways. Particular attention is paid to the prospects of using genetically engineered biological therapies (GEBT), specifically omalizumab, dupilumab, benralizumab, and tezepelumab, in the treatment of patients with allergic comorbidities.

Key words: allergic comorbidity, atopic march, atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis, eosinophilic esophagitis, genetically engineered biological therapy, dupilumab, omalizumab

ВВЕДЕНИЕ

Определение и история термина «коморбидность».

Термин «коморбидность» (от лат. *co* – вместе, *morbidus* – болезненный) был введен в 1970 г. американским эпидемиологом Фейнштейном А.Р. для обозначения наличия у пациента дополнительных клинических состояний, существующих параллельно основному заболеванию и влияющих на его течение и исход [1].

* Контактное лицо: Шевяков Михаил Александрович,
e-mail: shevyakov@inbox.ru

В российской клинической практике принято определение, согласно которому коморбидность – это сочетание у одного пациента двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически и генетически взаимосвязанных или совпадающих по времени, что влияет на клинические проявления, терапию и прогноз каждого из них [2]. В аллергологии концепция коморбидности приобрела особое значение в связи с феноменом «атопического марша».

Аллергическая триада и атопический марш.

Классическая «аллергическая (атопическая) триада» включает атопический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР) и бронхиальную астму (БА) у одного индивидуума. Это сочетание долгое время считали типичным проявлением атопии. Современное понимание эволюции аллергических болезней отражено в концепции «атопического марша» – естественной истории развития аллергических заболеваний, при котором они манифестируют в определенной возрастной последовательности. Классически атопический марш начинается с пищевой аллергии и АтД, а затем прогрессируют АР и БА [3]. В последние десятилетия в спектр аллергической коморбидности вошел эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), что расширило понимание системности аллергического воспаления. В связи с тем, что пищевой аллергией страдают люди всех возрастов, рас, этнических групп и социально-экономических слоев населения, она стала проблемой общественного здравоохранения глобального значения.

Основные этапы развития атопического марша. Пищевая аллергия и атопический дерматит как отправная точка.

Пищевая аллергия (ПА) обычно является одним из первых проявлений атопии. Согласно крупному метаанализу 2018 г., проведенному в США, распространенность ПА среди детей составила 8%. Наиболее частые аллергены – молоко, яйцо, арахис, орехи, пшеница, соя, рыба, морепродукты [4]. Крупное многоцентровое исследование в Европе, включавшее провокационные тесты, показало, что частота встречаемости пищевой аллергии у детей раннего возраста (до 3 лет) колеблется от 1% до 10% в зависимости от страны **[5].**

Австралия лидирует по показателям ПА. В ходе когортного исследования «HealthNuts» с использованием оральных провокаций установлено, что в возрасте 1 года около 11% австралийских детей имеют доказанную аллергию на один из основных аллергенов (яйцо – 8,8%, арахис – 3%, кунжут – 0,8%). К 4 годам многие дети перестают страдать от аллергии на яйцо и молоко, однако аллергия на арахис часто сохраняется. Распространенность подтвержденной провокационной пробой пищевой аллергии у детей в возрасте 4 лет составила 3,8% [6]. При когортном исследовании, проведенном в Ирландии, выявлена ПА на арахис в 1,8% случаев, на яйца – в 2,9% у детей в течение первых двух лет жизни [7].

Ранее считалось, что пищевая аллергия – преимущественно детская проблема, но в соответствии с новыми данными, она часто встречается и среди взрослых, при этом начало заболевания происходит именно во взрослом возрасте.

По данным метаанализа 2019 г., распространенность ПА среди взрослых в США составила 10,8%, при этом у 48% пациентов она развилась во взрослом возрасте. В США наиболее распространена аллергия на моллюсков (2,9%), молоко (1,9%), арахис (1,8%), орехи (1,2%) и рыбу (0,9%) [8].

Атопический дерматит (АтД).

АтД рассматривают как ключевой фактор сенсибилизации через нарушенный кожный барьер. Систематический обзор и метаанализ 2022 г., опубликованный в «The Lancet», показал, что глобальная распространенность симптомов АтД у детей (6-7 лет) составляет около 10%, а у подростков (13-14 лет) – 10-15% [9].

Исследования, проведенные в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), демонстрируют, что в странах Западной Европы, Австралии, Новой Зеландии и некоторых частях Северной Америки частота встречаемости атопического дерматита у детей в возрасте 13-14 лет составила 7,3%, а в возрасте 6-7 лет – 7,9% [10].

Ранее АтД считали преимущественно детским заболеванием, но современные данные подтверждают его высокую распространенность и у взрослых, включая дебют во взрослом возрасте. При метаанализе 2023 г. общая частота обнаружения АтД у взрослых оценена в 6,3% (около 12 миллионов человек во всем мире). Доля тяжелых случаев варьировала от 2,8% до 15,6% [11]. В публикации 2019 г. отмечено, что у каждого четвертого взрослого с атопическим дерматитом заболевание начинается во взрослом возрасте [12]. Инициирующую роль АтД в развитии аллергического марша связывают с влиянием так называемых алармин. Сегодня стало ясно, что эпителиоцит – иммунокомпетентная клетка. В ответ на хронический зуд при атопическом дерматите эпителиоциты кожи начинают синтезировать алармины – тимический стромальный лимфопоэтин, интерлейкины 25 и 33, которые в свою очередь привлекают типы дендритных клеток, провоцирующих генерализацию проаллергического типа иммунного ответа.

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) как последующие этапы аллергического марша.

Аллергический ринит и аллергическая риносинусопатия – одни из самых распространенных хронических заболеваний человечества.

Симптомы АР в среднем в мире наблюдаются у 8,5% детей 6-7 лет и у 14,6% –13-14 лет. В некоторых странах (Великобритания, Австралия, Новая Зеландия) показатели среди подростков достигают 30-40% [10]. По результатам исследования 2015 г., проведенного в южных регионах Китая, общая частота встречаемости АР среди детей от 10 до 17 лет составила 15,8-19,4%, демонстрируя увеличение с возрастом [13].

В систематическом обзоре Bousquet J. и соавторов 2020 г. глобальная распространённость АР среди взрослых оценивается в диапазоне от 15% до 25%, поражая более 500 млн. человек во всём мире. Авторы указывают на то, что АР часто остаётся не диагностированным или недостаточно хорошо компенсированным [14].

В Саудовской Аравии общая распространенность АР аллергического ринита в популяции составила 21,2%, при этом у детей и подростков она была ниже, чем у взрослых (13,7% против 31,1%), а в городских районах – значительно выше, чем в сельских (38,4% против 13,0%) [15].

Бронхиальная астма является кульминационным этапом классического атопического марша. В соответствии с результатами Глобального исследования бремени болезней (GBD), в 2019 г. в мире было зарегистрировано в общей сложности 262 миллиона случаев БА. Пиковые показатели распространенности в зависимости от возраста приходились на возраст 5-9 лет, а затем снова увеличивались уже во взрослом возрасте [16].

В США, согласно Национальному опросу состояния здоровья 2021 г., у 1,9% детей дошкольного возраста регистрируется наличие БА, в то время как по данным, полученным Австралийским бюро статистики в 2017-2018 г., ее распространенность оценена в 5% [17].

В Южной Корее частота встречаемости БА (на основе результатов Корейского национального исследования здоровья и питания) в 2017 г. составила 0,9% среди младенцев в возрасте до 1 года и 2,3% – среди детей дошкольного возраста [18]. В отличие от этого в недавнем популяционном поперечном исследовании, проведенном в Китайской Народной Республике, показано двукратное увеличение распространенности БА среди детей в возрасте от 3 до 6 лет – 16,0% и 5,3% соответственно за последние 3 десятилетия [19].

Распространенность БА среди людей в возрасте 20-54 лет во всем мире в 2019 г. составила 2524,76 на 100 000 человек, среди лиц старше 54 лет – 4791,16 на 100 000 человек [20].

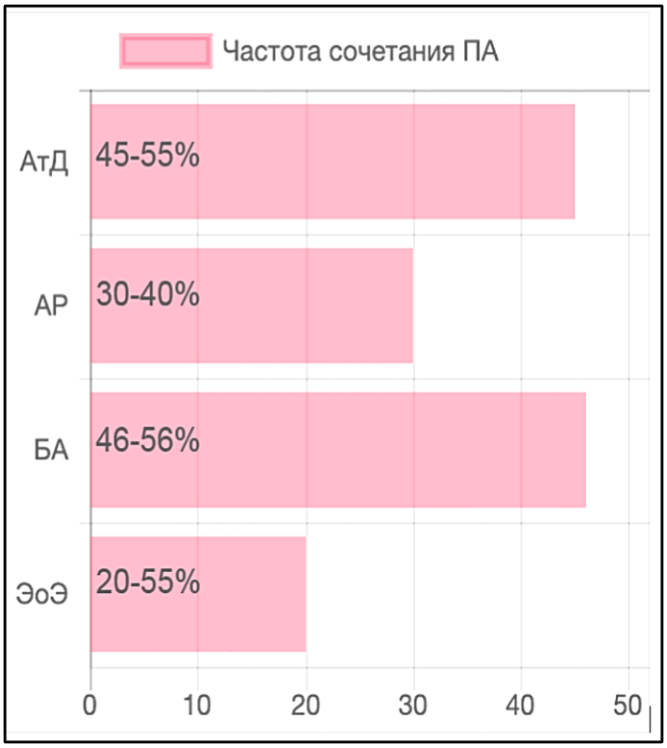
Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ).

ЭоЭ в настоящее время признан неотъемлемой составляющей атопического марша, представляя собой его «пищеводную стадию» или проявление в рамках единого системного атопического процесса. Согласно современным данным, ЭоЭ рассматривается не как изолированное заболевание, а как ассоциированное с атопией, в котором ключевую роль играет комплексное взаимодействие генетической предрасположенности, эпителиального барьерного дефекта и дисрегуляции иммунного ответа 2-го типа (Th2).

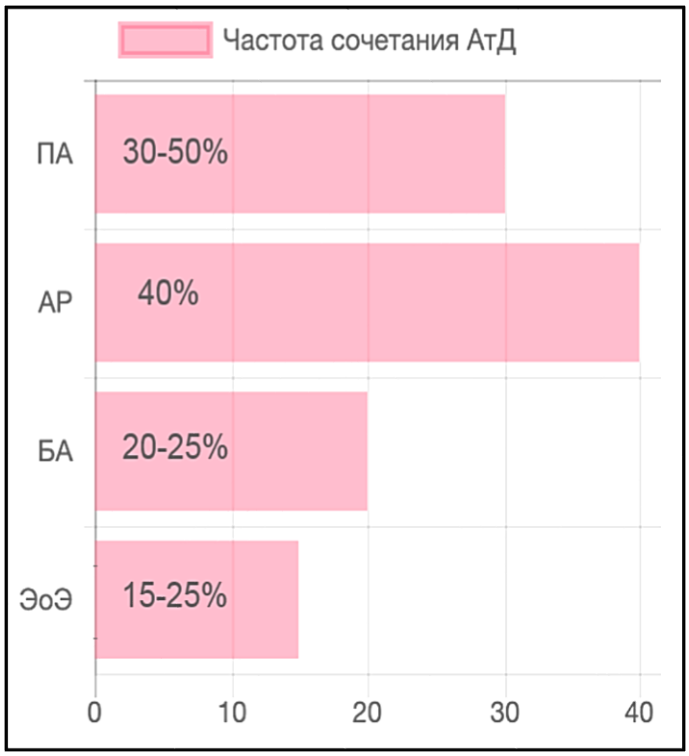
У 50-80% пациентов с ЭоЭ выявляются сопутствующие атопические заболевания (АтД, АР, БА, IgE-опосредованная пищевая аллергия). Риск развития ЭоЭ у лиц с атопическими состояниями значительно повышен. Это подтверждает гипотезу о последовательном или параллельном «включении» органов-мишеней в рамках единого атопического фенотипа [21].

По результатам когортного исследования, проведенного в Дании, риск развития ЭоЭ у пациентов с АД повышен в 8-11 раз по сравнению с общей популяцией. Чем тяжелее и персистирующее течение АД, тем выше риск. Авторы также отметили повышение риска заболевания ЭоЭ в случае применения антибиотиков или ингибиторов протонной помпы у матери во время беременности и у младенцев [22]. В обзоре 2015 г. показано, что риск развития ЭоЭ у больных бронхиальной астмой повышен в 4-6 раз, аллергическим ринитом – в 3-5 раз [23].

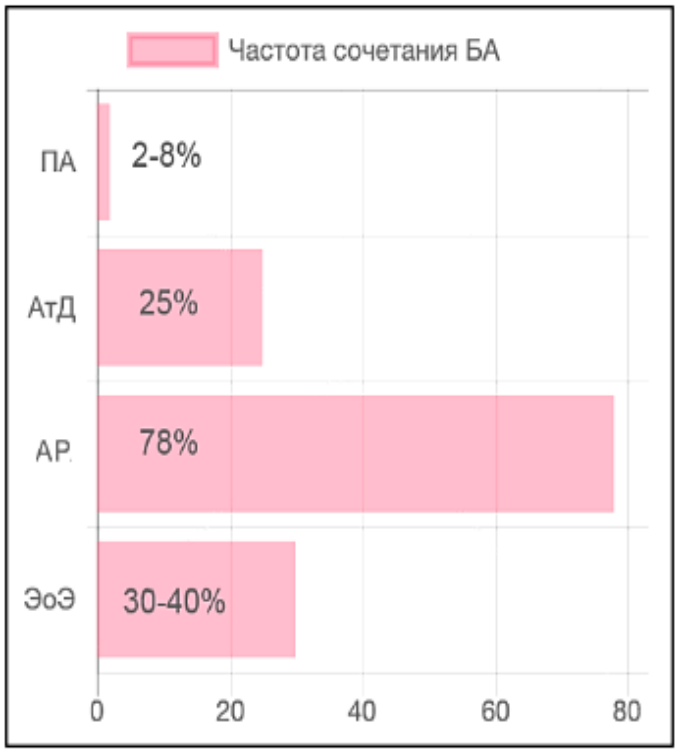
Частота сочетания ПА с другими компонентами аллергического марша (Рис. 1).



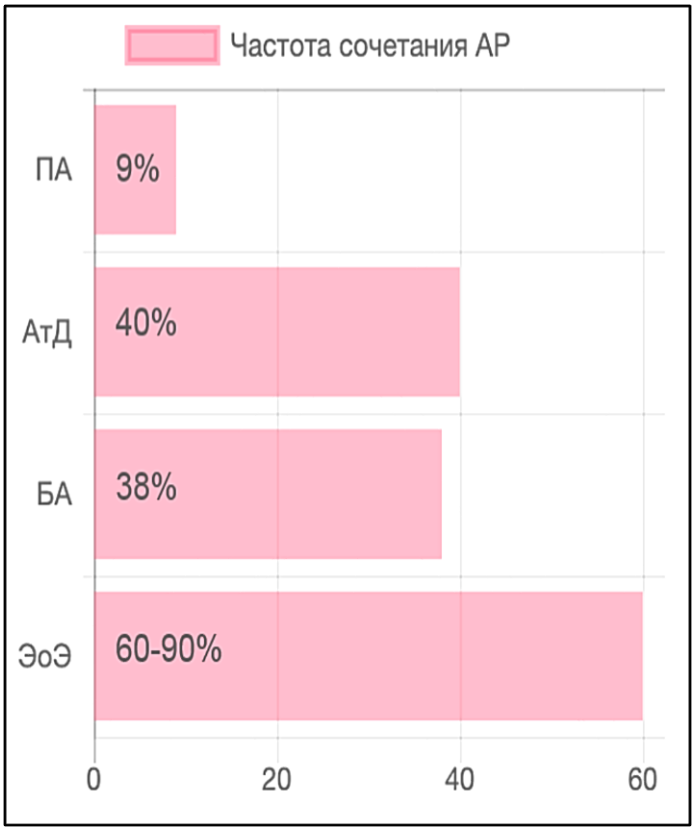
Частота сочетания АтД с другими компонентами аллергического марша (Рис. 2).



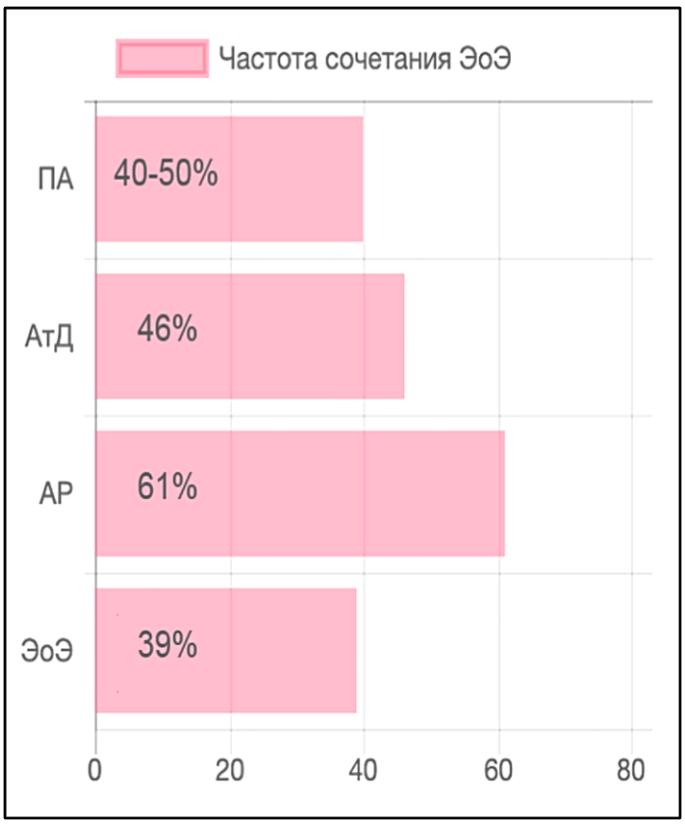
Частота сочетания БА с другими компонентами аллергического марша (Рис. 4).



Частота сочетания АР с другими компонентами аллергического марша (Рис. 3).



Частота сочетания ЭоЭ с другими компонентами аллергического марша (Рис. 5).



Частота аллергической триады.

Частота аллергической триады варьируется в зависимости от изучаемой популяции и возраста пациентов, но тенденция очевидна. У детей отмечена наиболее высокая частота коморбидности. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что у 30-50% детей с АтД развивается БА, а у 35-66% – АР. Полная триада (все три заболевания) встречается у 10-25% детей с атопией, достигая максимума в школьном и подростковом возрасте [24]. В исследовании 2023 г., проведенном в США, было установлено, что распространенность атопической триады (наличие у ребенка всех трех атопических расстройств в течение жизни) составила 0,22%, что в 11 раз выше, чем ожидалось при случайном совпадении [25].

У взрослых коморбидность также высока, но может быть несколько ниже, чем в детской популяции, из-за возможности «перерастания» АтД. Однако у взрослых с персистирующим АтД частота сочетания крайне велика. По данным Шведского популяционного исследования 2020 г., оценивающего распространенность сочетания БА, АР и АтД у взрослых в возрасте от 16 до 75 лет, примерно 2% обследованных лиц имели текущую астму, ринит и экзему одновременно [26].

Общность патогенеза при аллергической коморбидности, роль и перспективы современных средств ГИБТ.

Аллергическая коморбидность, т.е. сочетание нескольких IgE-опосредованных или аллергических воспалительных заболеваний у одного пациента, рассматривается в рамках концепции «единых дыхательных путей» (united airways disease) и системного характера атопии. Патогенетической основой такой коморбидности является общность иммунных механизмов, ключевую роль в которых играют клетки 2-го типа (Th2, ILC2) и вырабатываемые ими цитокины: интерлейкины (IL)-4, IL-13 и IL-5. Эти цитокины индуцируют синтез IgE (IL-4/13), эозинофилопоэз и активацию (IL-5), ремоделирование тканей и гиперсекрецию слизи (IL-13). Данный каскад приводит к клинически различным, но патогенетически связанным проявлениям в разных органах-мишенях.

Генно-инженерные биологические препараты таргетно воздействуют на ключевые звенья этого патогенеза, что открывает перспективы для лечения коморбидных аллергических состояний. Применение моноклональных антител позволяет не просто контролировать симптомы, но и модифицировать течение заболевания.

Омализумаб: первый препарат ГИБТ при аллергии, доказавший эффективность при коморбидности.

Омализумаб представляет собою рекомбинантные гуманизированные монокланальные антитела, связывающие свободный IgE, что препятствует его взаимодействию с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на тучных клетках и базофилах, снижая их активность и количество. Его роль при аллергической коморбидности значительна: омализумаб имеет наиболее долгую историю применения и доказательную базу при сочетании БА, АР и хронической спонтанной крапивницы. Его эффективность основана на блокировании пусковой IgE-зависимой фазы аллергического ответа, общей для многих заболеваний. Исследование PROXIMA (концепция «единых дыхательных путей») показало, что у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом лечение омализумабом приводило к значимому улучшению качества жизни и контролю симптомов со стороны обоих органов по сравнению со стандартной терапией (у 95 пациентов из 99 – 95,96%) [27].

Дупилумаб: блокатор общего рецептора IL-4/IL-13 для терапии Th2-опосредованных заболеваний.

Дупилумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, блокирующие альфа-субъединицу рецептора IL-4, общую для сигнальных путей IL-4 и IL-13, и таким образом ингибирует оба ключевых цитокина типа 2. Роль дупилумаба при аллергической коморбидности обусловлена тем, что он обладает уникально широкими показаниями (АтД, хронический риносинусит с носовыми полипами (ХРСНП) и др.), что напрямую отражает его воздействие на общую патогенетическую ось. Он эффективен при комбинации этих заболеваний, особенно при БА и сопутствующем АД или ХРСНП.

Результаты клинической программы LIBERTY (Метаанализ исследований дупилумаба при БА, 2018) показал наибольшую эффективность у пациентов с повышенным уровнем эозинофилов или FeNO, маркеров Th2-воспаления, общих для астмы, АР и АД [28].

Бенрализумаб: таргетная элиминация эозинофилов через блокировку IL-5Rα.

Бенрализумаб – гуманизированные моноклональные антитела, направленные против альфа-субъединицы рецептора IL-5 (IL-5Rα). Антитело не просто блокирует связывание IL-5, но и индуцирует апоптоз эозинофилов и базофилов через механизм антител-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). Роль бенрализумаба при аллергической коморбидности отличается тем, что препарат наиболее эффективен у пациентов с эозинофильным фенотипом БА, который часто ассоциирован с тяжелым АР и ХРСНП. Снижая уровень тканевых эозинофилов, он воздействует на общее звено воспаления при этих коморбидных состояниях. Ретроспективные реальные практики (например, исследование RAPSODI) демонстрируют эффективность бенрализумаба у пациентов с астмой и полипозным риносинуситом, часто резистентным к стандартной терапии [29]. Клиническое

исследование ANDHI (2021) показало быстрое улучшение показателей качества жизни (опросник SNOT-22) у пациентов с тяжелой астмой и сопутствующими назальными симптомами, что указывает на положительное влияние на коморбидный риносинусит [30].

Тезепелумаб: ингибитор TSLP – «стража» иммунного ответа в эпителиальном барьере.

Тезепелумаб – полностью человеческие моноклональные антитела, связывающие тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) – эпителиальный цитокин, играющий роль «верхнего контролера» аллергического воспаления. TSLP активирует дендритные клетки, инициируя каскад Th2-ответа, а также напрямую действует на ILC2, тучные клетки и нейроны. При аллергической коморбидности блокировка TSLP позволяет воздействовать на воспаление на самой ранней, «верхней» точке, что потенциально эффективно при широком спектре атопических заболеваний вне зависимости от уровня эозинофилов. Это делает тезепелумаб перспективным для пациентов со смешанным или низким Th2-фенотипом, а также с множественной коморбидностью. По результатам третьей фазы исследования PATHWAY & NAVIGATOR, тезепелумаб продемонстрировал значимое (на 56-62%) снижение частоты обострений при тяжелой неконтролируемой астме как у пациентов с высоким, так и с низким уровнем эозинофилов, а также существенно улучшал назальные симптомы у лиц с сопутствующим АР независимо от сенсибилизации к аллергенам или уровня эозинофилов [31- 33].

Меполизумаб – первый в мире зарегистрированный ингибитор IL-5.

Меполизумаб воздействует на IL-5 – ключевой фактор выживания и активации эозинофилов. Известно, что уровень эозинофилов повышен в ткани полипов носа, и они играют ведущую роль в воспалении, вызывающем хронический полипозный риносинусит (ХРС) [34]. Меполизумаб снижал показатели NPS (Шкала назальных полипов), а также заложенность носа и улучшал общее качество жизни у пациентов с ХРС по сравнению с плацебо. Многонациональное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы (SYNAPSE) включало 414 пациентов с рецидивирующими, тяжелыми, двусторонними полипами носа и анамнезом одной предшествующей функциональной эндоскопической синусотомии за последние 10 лет. Пациенты получали меполизумаб (100 мг подкожно) или плацебо каждые четыре недели в течение 52 недель в дополнение к стандартным методам лечения, таким как промывание носа солевым раствором и интраназальные кортикостероиды. У пациентов, получавших меполизумаб, наблюдали снижение NPS (скорректированная разница медианного эндоскопического NPS – 0,73, 95% ДИ – от -1,11 до -0,34) и показателей по визуальной аналоговой шкале заложенности носа (-3,14, 95% ДИ – от -4,09 до -2,18) по сравнению с плацебо, однако их обоняние не улучшилось [35]. Также меполизумаб применяется в качестве дополнительной терапии тяжелой эозинофильной астмы у детей с 6 лет.

Реслизумаб: таргетная анти-IL-5-терапия тяжёлой эозинофильной астмы.

Реслизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса IgG4, направленное против IL-5, который играет центральную роль в дифференцировке, пролиферации, активации и выживании эозинофилов. Связывание реслизумаба с IL-5 препятствует взаимодействию цитокина с его рецептором и приводит к выраженному снижению количества эозинофилов в периферической крови и тканях дыхательных путей [36].

Эффективность реслизумаба была продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований III фазы. В двух крупных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях приняли участие 953 пациента с недостаточно контролируемой БА, повышенным уровнем эозинофилов крови (≥400 клеток/мкл) и как минимум одним обострением за предшествующий год. Реслизумаб назначали внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 4 недели в течение 12 месяцев. Частота клинических обострений статистически значимо снизилась по сравнению с плацебо: отношение частот составило 0,50 в первом исследовании и 0,41 – во втором [37]. Реслизумаб относится к препаратам, эффективность которых тесно связана с выраженностью эозинофильного воспаления. В актуальном руководстве GINA (2026 г.) более высокий уровень эозинофилов крови рассматривается как предиктор лучшего ответа на анти-IL-5/IL-5Rα-терапию; дополнительными факторами, ассоциированными с более выраженным ответом, являются большая частота обострений в предшествующем году, взрослый дебют заболевания и наличие назального полипоза [38].

Ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей как перспективное направление таргетной терапии.

Перспективным направлением развития таргетной терапии бронхиальной астмы является воздействие не только на внеклеточные цитокины и их рецепторы, но и на внутриклеточные сигнальные каскады, обеспечивающие передачу воспалительного сигнала. В отличие от моноклональных антител, блокирующих преимущественно один медиатор или рецептор, ингибирование внутриклеточных киназ потенциально позволяет одновременно воздействовать на несколько взаимосвязанных цитокиновых путей. Наибольший интерес в этом отношении представляют ингибиторы янус-киназ (JAK) и тирозин-киназы Брутона (BTK) [39].

Ингибиторы янус-киназ.

Система JAK–STAT является одним из ключевых механизмов внутриклеточной передачи сигналов от широкого спектра цитокиновых рецепторов. В зависимости от типа рецептора в передаче сигнала участвуют JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, после чего происходит активация STAT-белков и транскрипция генов, регулирующих воспаление, пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток. При бронхиальной астме данный механизм имеет особое значение, поскольку через JAK–STAT-сигнализацию реализуются эффекты ряда цитокинов, участвующих в воспалении 2-го типа, включая IL-4, IL-5, IL-13 и другие медиаторы.

Таким образом, фармакологическое ингибирование JAK представляет принципиально иной подход к терапии БА: вместо нейтрализации отдельного цитокина воздействие осуществляется на общий внутриклеточный узел нескольких сигнальных путей. Экспериментальные исследования демонстрируют способность JAK-ингибиторов уменьшать воспаление дыхательных путей, гиперреактивность бронхов и продукцию провоспалительных медиаторов, что послужило основанием для изучения данного класса препаратов в клинических исследованиях [39].

Однако на сегодняшний день JAK-ингибиторы не входят в стандартную терапию бронхиальной астмы. Основными препятствиями для их широкого применения остаются необходимость подтверждения клинической эффективности при различных эндотипах БА и оценка долгосрочной безопасности системного подавления JAK-сигнализации. Опыт применения JAK-ингибиторов при других иммуновоспалительных заболеваниях показывает, что для этой группы препаратов необходим тщательный мониторинг инфекционных и других потенциально серьёзных нежелательных явлений. Поэтому дальнейшее развитие этого направления, вероятно, будет связано с созданием более селективных молекул, в том числе препаратов с преимущественно ингаляционным воздействием, позволяющим ограничить системную экспозицию [39].

Ингибиторы тирозин-киназы Брутона.

Другой перспективной внутриклеточной мишенью является тирозин-киназа Брутона (BTK) – фермент, участвующий в передаче сигналов через B-клеточный рецептор и Fc-рецепторы, включая FcεRI. Последний является ключевым рецептором для IgE-зависимой активации тучных клеток и базофилов. Поэтому блокада BTK потенциально позволяет вмешиваться в несколько звеньев аллергического воспаления, включая IgE-зависимую активацию эффекторных клеток [40].

Особый интерес представляют селективные пероральные ингибиторы BTK. Одним из препаратов, находящихся на этапе клинического изучения при БА, является рилзабрутиниб. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой применение рилзабрутиниба в течение 12 недель сопровождалось улучшением показателей контроля заболевания. При этом снижение частоты событий потери контроля БА носило численный характер и не достигало статистической значимости, что подчёркивает необходимость дальнейшего изучения препарата [40].

Полученные результаты представляют интерес, прежде всего, с точки зрения доказательства клинической реализуемости BTK как новой терапевтической мишени, однако пока недостаточны для включения ингибиторов BTK в стандартные алгоритмы лечения БА. Необходимы более крупные исследования с длительным периодом наблюдения, позволяющие определить группы пациентов, наиболее чувствительные к данной терапии, а также оценить долгосрочную эффективность и безопасность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классическая концепция атопического марша, начинающегося с АтД и ПА и прогрессирующего до АР и БА, находит свое клиническое подтверждение в виде большой распространенности во многих, преимущественно экономически развитых странах. Однако современные данные подчеркивают гетерогенность траекторий развития атопических заболеваний.

Особенность последних лет – прогрессирующая частота обнаружения эозинофильного эзофагита заставляет все чаще включать его в рамки «расширенного атопического марша». Распространенность каждого заболевания значительно варьируется в зависимости от географического региона, этнической принадлежности, возраста и социально-экономических факторов, что указывает на сложное взаимодействие генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и эпигенетических изменений. Для понимания индивидуальных траекторий атопического марша необходимы дальнейшие исследования в различных популяциях.

Современные ГИБП (омализумаб, дупилумаб, бенрализумаб, тезепелумаб, меполизумаб, реслизумаб) представляют собой инструменты для эффективного лечения аллергической коморбидности. Их применение основано на глубоком понимании общности патогенеза иммуновоспалительных заболеваний типа 2. Выбор конкретного препарата должен определяться ведущим фенотипом/эндотипом (например, IgE-опосредованный, эозинофильный, TSLP-зависимый) и спектром коморбидных состояний. Накопленный реальный клинический опыт и данные метаанализов подтверждают, что таргетная терапия не только улучшает контроль над отдельными заболеваниями, но и положительно влияет на течение сопутствующих ал-

лергозов, улучшая качество жизни пациентов с полиорганными атопическими поражениями. Дальнейшие исследования направлены на оптимизацию выбора последовательности лечения (personalized medicine) и изучение долгосрочных эффектов ГИБП на ремоделирование тканей и естественное течение атопических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Feinstein A.R.* The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. J. Chronic Dis. 1970; 23 (7): 455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
2. *Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др.* Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5-66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (1): 5-66. (In Russ.)]. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
3. *Hill D.A., Spergel J.M.* The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 120 (2): 131-137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037
4. *Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al.* The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. Pediatrics. 2018; 142 (6): e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
5. *Xepapadaki P., Fiocchi A., Grabenhenrich L., et al.* Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. Allergy. 2016; 71 (3):350-7. doi: 10.1111/all.12801
6. *Kelleher M.M., Dunn-Galvin A., Gray C., et al.* Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137(4): 1111-1116.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312
7. *Peters R.L., Koplin J.J., Gurrin L.C., et al.* The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 140 (1): 145-153.e8. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.019
8. *Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al.* Prevalence and severity of food allergies among US adults. JAMA Netw Open. 2019; 2 (1): e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
9. *Urban K., Chu S., Giesey R.L., et al.* The global, regional, and national burden of atopic dermatitis in 195 countries and territories: An ecological study from the Global Burden of Disease Study 2017. JAAD Int. 2020; 2: 12-18. doi:10.1016/j.jdin.2020.10.002
10. *Mallol J., Crane J., von Mutius E., et al.* The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: A global synthesis. Allergol. Immunopathol. (Madr). 2013; 41 (2): 73-85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
11. *Migliavaca C.B., Lazzarini R., Stein C., et al.* Prevalence of atopic dermatitis: A Systematic review and meta-analysis. Dermatitis. 2025; 36 (6): 575-582. doi: 10.1089/derm.2024.0165
12. Silverberg J.I. Adult-onset atopic dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019; 7 (1): 28-33. doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.029
13. *Song Y., Wang M., Xie J., et al.* Prevalence of allergic rhinitis among elementary and middle school students in Changsha city and its impact on quality of life. J. Laryngol. Otol. 2015; 129 (11): 1108-14. doi:10.1017/S0022215115002492
14. *Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., et al.* Allergic rhinitis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2020; 6 (1): 95. doi:10.1038/s41572-020-00227-0
15. *Aburiziza A., Almatrafi M.A., Alonazi A.S., et al.* the prevalence, clinical picture, and triggers of allergic rhinitis in saudi population: A Systematic review and meta-analysis. J. Asthma Allergy. 2022; 15: 1831-1849. doi:10.2147/JAA.S391142
16. *Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., et al.* Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Allergy. 2023; 78 (8): 2232-2254. doi: 10.1111/all.15807
17. *Asher M.I., Rutter C.E., Bissell K., et al.* Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. Lancet. 2021; 398 (10311): 1569-1580. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01450-1
18. *Shin J.Y., Sohn K.H., Shin J.E., et al.* Changing patterns of adult asthma incidence: results from the National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC) database in Korea. Sci Rep. 2018; 8 (1): 15052. doi:10.1038/s41598-018-33316-y
19. *Ren J., Xu J., Zhang P., Bao Y.* Prevalence and risk factors of asthma in preschool children in Shanghai, China: A cross-sectional study. Front. Pediatr. 2022; 9: 793452. doi: 10.3389/fped.2021.793452
20. *Miligkos M., Oh J., Kwon R., et al.* Epidemiology of asthma across the ages. Ann Allergy Asthma Immunol. 2025; 134 (4): 376-384.e13. doi: 10.1016/j.anai.2024.12.004
21. *O'Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S., et al.* Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2018; 154 (2): 333-345. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.065
22. *Dellon E.S., Erichsen R., Baron J.A., et al.* The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. Aliment Pharmacol.

Ther. 2015; 41 (7): 662-70. doi: 10.1111/apt.13129
23. *Prescott S.L.* Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory non-communicable diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131 (1): 23-30. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.019
24. *Paternoster L., Standl M., Waage J., et al.* Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015; 47 (12): 1449-1456. doi: 10.1038/ng.3424
25. *Chung W.K., van Tilborg - den Boeft M., de Schepper E., et al.* Prevalence of childhood atopic triad: atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis, a Rijnmond Primary Care database study. Ann. Fam. Med. 2023; 21 (Suppl 3): 4788. doi:10.1370/afm.22.s1.4788
26. *Pullerits T., Rönmark E.P., Ekerljung L., et al.* The triad of current asthma, rhinitis and eczema is uncommon among adults: Prevalence, sensitization profiles, and risk factors. Respir. Med. 2021; 176: 106250. doi:10.1016/j.rmed.2020.106250
27. *Canonica G.W., Rottoli P., Bucca C., et al. Improvement* of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. World Allergy Organ J. 2018; 11 (1): 33. doi:10.1186/s40413-018-0214-3
28. *Castro M., Corren J., Pavord I.D., et al.* dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (26): 2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
29. *Wechsler M.E., Ford L.B., Maspero J.F., et al.* Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. Lancet Respir Med. 2022; 10 (1): 11-25. doi:10.1016/S2213-2600(21)00322-2
30. *Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J., et al.* Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. Chest. 2021; 159 (2): 496-506. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2083
31. *Harrison T.W., Chanez P., Menzella F., et al.* Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir. Med. 2021; 9 (3): 260-274. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8
32. *Corren J., Parnes J.R., Wang L., et al.* Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (10): 936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064
33. *Corren J., Garcia Gil E., Griffiths J.M., et al.* Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2021; 126 (2): 187-193. doi:10.1016/j.anai.2020.10.008
34. *Bachert C., Wagenmann M., Hauser U., Rudack C.* IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 99 (6 Pt 1): 837-42. doi: 10.1016/s0091-6749(97)80019-x
35. *Han J.K., Bachert C., Fokkens W., et al*. SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir. Med. 2021; 9 (10): 1141-1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7
36. *Li J., Wang F., Lin C., et al*. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. J. Asthma. 2017; 54 (3): 300-307. doi:10.1080/02770903.2016.1212371
37. *Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., et al*. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015; 3 (5): 355-66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
38. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2026 Update. Fontana, WI: GINA; 2026.
39. *Georas S.N., Donohue P., Connolly M., et al.* JAK inhibitors for asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2021; 148 (4): 953-963. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.013
40. *Maspero J.F., Pavord I.D., Wechsler M.E., et al.* Rilzabrutinib for patients with moderate-to-severe asthma with uncontrolled symptoms: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Respir. Med. 2026; 14 (5): 405-416. doi:10.1016/S2213-2600(25)00439-4

Поступила в редакцию журнала 05.06.26
Принята к печати 25.09.26



DOI:10.24412/1999-6780-2026-3-21-26
УДК: 578.834.1:616.5:615.06

Для цитирования: *Аметов Э.Н., Аметов А.Н.* Дерматологические осложнения фармакотерапии COVID-19: клинические вызовы и дифференциальная диагностика (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 21-26. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-21-26

For citation: *Ametov E.N., Ametov A.N.* Dermatological complications of COVID-19 pharmacotherapy: clinical challenges and differential diagnosis (review). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 21-26. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-21-26

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЕ ВЫЗОВЫ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА (ОБЗОР)

Аметов Э.Н. (студент)*, Аметов А.Н. (аспирант)

Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Пандемия COVID-19 привела к широкому применению и внедрению большого количества фармакологических средств, сопровождаясь возникновением побочных эффектов. Среди них можно выделить дерматологические осложнения. Данная работа направлена на изучение актуальных клинических исследований и систематических обзоров, посвященных кожным реакциям на фоне терапии COVID-19. Дерматологические осложнения наиболее часто связаны с противовирусными препаратами (ремдесивир, фавипиравир), противомалярийными средствами (гидроксихлорохин) и антибиотиками (азитромицин). Спектр проявлений варьирует от легких макулопапулезных и уртикарных экзантем до тяжелых состояний, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) и синдром Стивенса–Джонсона. Как правило, реакции протекают легко или умеренно и эффективно купируются коротким курсом глюкокортикостероидов, однако требуют пристального клинического внимания. Существует необходимость дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов и оптимизации алгоритмов ведения пациентов, чтобы минимизировать дерматологические риски при лечении COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, фармакотерапия, дерматологические осложнения, лекарственно-индуцированные кожные реакции, ремдесивир, фавипиравир, гидроксихлорохин, макулопапулезная сыпь, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), синдром Стивенса–Джонсона, дифференциальная диагностика

DERMATOLOGICAL COMPLICATIONS OF COVID-19 PHARMACOTHERAPY: CLINICAL CHALLENGES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS (REVIEW)

Ametov E.N. (student), Ametov A.N. (postgraduate student)

S.I. Georgievsky Medical Institute of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

The COVID‑19 pandemic has led to the widespread use and implementation of a large number of pharmacological agents, accompanied by the emergence of side effects. Among them, dermatological complications can be highlighted. This work is aimed at studying current clinical studies and systematic reviews devoted to skin reactions during COVID‑19 therapy. Dermatological complications are most often associated with antiviral drugs (remdesivir, favipiravir), antimalarial agents (hydroxychloroquine), and antibiotics (azithromycin). The spectrum of manifestations ranges from mild maculopapular and urticarial exanthems to severe conditions, including acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and Stevens–Johnson syndrome. As a rule, the reactions are mild or moderate and can be effectively controlled with a short course of glucocorticosteroids, but they require close clinical attention. There is a need for further research to clarify the pathogenic mechanisms and optimize patient management algorithms in order to minimize dermatological risks in the treatment of COVID‑19.

Key words: COVID-19, pharmacotherapy, dermatological complications, drug-induced skin reactions, remdesivir, favipiravir, hydroxychloroquine, maculopapular rash, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), Stevens–Johnson syndrome, differential diagnosis

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 неожиданно для всех стала испытанием системы здравоохранения, потребовав создания мобильных медицинских учреждений, большого количества ресурсов индивидуальной защиты и разработки новых протоколов лечения [1]. В связи с недостатком опыта в лечении данной вирусной инфекции в практике широко применяли различного спектра

* Контактное лицо: Аметов Эдем Назимович,
e-mail: edemametov6@gmail.com

действия лекарственные препараты: от противовирусных агентов и кортикостероидов до иммуносупрессоров и антикоагулянтов [2, 3]. Ежедневно врачи сталкивались с нежелательными лекарственными реакциями на фоне терапии против SARS-CoV-2, среди которых дерматологические осложнения занимали особое место. Эти кожные проявления зачастую бывают схожи с проявлениями самой инфекции или другими вторичными патологическими состояниями, что затрудняет диагностику и принятие решений о дальнейшей тактике лечения [4]. Изучение этих реакций важно для оптимизации ведения пациентов с COVID-19, минимизации осложнений и улучшения клинических исходов.

Распространенность и проблематика диагностики.

Дерматологические осложнения у пациентов с COVID-19 представляют собой несколько различных патогенетических механизмов групп состояний. Они могут быть вызваны как непосредственно цитопатическим действием вируса и ассоциированным с ним системным воспалением, так и являться вторичным ответом на проводимую терапию [5]. Согласно данным эпидемиологических наблюдений, частота кожных проявлений у госпитализированных пациентов с COVID-19 варьирует в широких пределах. В работе Seque C.A. с соавторами показано, что фактически частота осложнений является неопределенной – от 0,2% вплоть до 45%, приближаясь к 6% в систематических обзорах [5-7]. Эта изменчивость подчеркивает многофакторное происхождение дерматологических проявлений. Дифференциальная диагностика остается сложной задачей для врачей. Так, макулопапулезная сыпь или крапивница могут быть как специфическим ответом иммунной системы на вирусные антигены, так и классическим проявлением на фоне приема антибиотиков, противовирусных средств, гепаринов и иммуномодуляторов [8]. Отличить вирусные экзантемы, включая так называемые «COVID-пальцы», от лекарственно-индуцированных реакций порой крайне сложно. Частота верифицированных лекарственно-индуцированных мукокутанных реакций колеблется от тяжелых форм до более легких макулопапулезных высыпаний, причем эти данные могут быть занижены из-за диагностических трудностей [9, 10]. В разгар высокой заболеваемости было проведено одноцентровое клинико-патологическое исследование, которое также выявило частые кожные побочные реакции после вакцинации против COVID-19, однако частота критических состояний была незначительной [9].

Патофизиологические механизмы лекарственных дерматозов при COVID-19.

Развитие дерматологических осложнений при лечении COVID-19 обусловлено сложным взаимодействием множества факторов, включая специфику иммунного ответа на SARS-CoV-2, особенности метаболизма лекарственных средств в условиях воспаления и полипрагмазии, а также индивидуальные генетические предрасположенности [11].

Полипрагмазия и кумулятивный риск.

Пациенты с тяжелым течением COVID-19, находящиеся в отделениях интенсивной терапии, часто получают до 10-15 различных препаратов одновременно, включая антибиотики для профилактики и лечения вторичных бактериальных инфекций, противовирусные, глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы, антикоагулянты и симптоматические средства [2, 12]. Это многократно повышает риск развития реакций гиперчувствительности, не только немедленного аллергического ответа, проявляющегося крапивницей или ангиоотеком, но и замедленного типа. К последним относятся такие угрожающие жизни состояния такие, как DRESS-синдром, острый генерализованный экзантематозный пустулез или синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз [13]. При полипрагмазии крайне сложно установить причинно-следственную связь с конкретным препаратом, что требует особого внимания к последовательности введения медикаментов и тщательного мониторинга. Sirois C. с коллегами отмечено, что риск летальных исходов увеличивался с количеством принимаемых лекарственных средств: если у пациентов, принимавших 5-9 препаратов, риск составлял 1,13 (95% ДИ 0,99–1,30), то для лиц, получавших 20 и более препаратов, риск неблагоприятных исходов возрастал до 1,97 (95% ДИ 1,70–2,27). Кроме того, лекарственные взаимодействия через систему цитохрома P450 могут изменять концентрации других препаратов, увеличивая их токсичность и вероятность нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [14].

Изменение иммунного статуса и воспалительный фон.

Для большинства пациентов с COVID-19 свойственна выраженная провоспалительная реакция, характеризующаяся повышением уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. В модуляции цитокинового шторма ключевую роль выполняет провоспалительный цитокин – интерлейкин-6 (ИЛ-6), который может привести к острой дыхательной недостаточности и ряду других осложнений [15]. Препараты могут вызывать атипичные, более тяжелые кожные реакции в условиях гиперреактивности иммунной системы. Измененный иммунный ответ также может влиять на клиренс лекарственных средств и их метаболизм, способствуя накоплению и повышению токсичности.

Вирусная ко-стимуляция.

SARS-CoV-2 обладает способностью индуцировать эндотелиальную дисфункцию. В исследовании Sanghavi D.K. с сотрудниками продемонстрировано, что проникновение вируса протекает через рецептор АПФ2 (ангиотензинпревращающего фермента 2), который экспрессируется во многих органах, а также на эндотелиальных клетках. В свою очередь эндотелий кровеносных сосудов обуславливает высокий риск инфицирования и проникновения вируса в органы, приводя к сердечно-сосудистым патологиям, включая миокардиты и тромботические осложнения. К тому же на фоне применения лекарственных препаратов, воздействующих на сосудистую стенку, они могут усиливать вирусное повреждение, провоцируя появление петехиальных высыпаний, пурпуры или развитие васкулитов кожи [16].

Стратегия ведения пациентов.

Критически важным аспектом при ведении таких пациентов является междисциплинарный подход. Алгоритм действий врача при подозрении на лекарственную этиологию дерматоза должен включать в себя тщательный фармакологический анамнез, подразумевающий анализ всех препаратов, назначенных за 2-4 недели до появления сыпи (период, характерный для развития лекарственной аллергии), а также обязательную оценку системных симптомов, поскольку наличие лихорадки, эозинофилии, поражения печени или почек должно настораживать в отношении тяжелых системных реакций, таких как DRESS-синдром.

Кроме того, в рамках динамического наблюдения при подозрении на лекарственную сыпь показана (по возможности) временная отмена предполагаемого триггера с его заменой на препарат из другой химической группы. Важным этапом также является использование вспомогательных методов: дерматоскопии и, в сложных случаях, патогистологического исследования биоптатов кожи, которые помогают верифицировать характер воспалительного процесса, надежно отличая его от вирус-ассоциированных экзантем.

Кожные проявления, индуцированные противовирусной терапией.

Ремдесивир (Remdesivir).

Ремдесивир, представляющий собой пролекарство нуклеозидного аналога и функционирующий как ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, прочно вошел в протоколы лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. В исследовании Beigel J.H. с соавторами, в котором были рандомизированы 1062 пациента на две группы, установлено, что у больных, получавших ремдесивир, вероятность клинического улучшения на 15-й день была выше, чем у лиц из группы плацебо. Однако эксперименты также демонстрируют явный дерматотоксический потенциал препарата. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Wang с коллегами, манифестация кожной сыпи была зафиксирована у 7% пациентов, получавших активную терапию, в то время как в группе плацебо этот показатель составил лишь 3% [20-22]. Сходные репрезентативные данные приводят Grein J. с соавторами, фиксируя побочные эффекты у 8% когорты [23].

Анализ профильной литературы позволяет систематизировать мукокутанные поражения, ассоциированные с введением ремдесивира. К ним относятся:

- ***макулопапулезная экзантема (токсикодермия):*** наиболее распространенная форма, характеризующаяся диффузными симметричными эритематозными высыпаниями, сопровождающимися зудом и шелушением [24-25];
- ***локальные везикулезные реакции*:** описаны случаи формирования болезненных везикул и локального некроза тканей, преимущественно на тыльной поверхности кистей, развивающиеся вследствие экстравазации инфузионного раствора; данные реакции связывают с раздражающим действием препарата на эндотелий периферических вен при длительном введении [26];
- ***симметричная лекарственная интертригинозная и флексурная экзантема:*** в дерматологии рассматривается как «синдром Бабуина», характеризуется четко очерченной эритемой в области ягодиц, паховых складок и других крупных флексур, возникающей без сопутствующих системных проявлений [27].

Фавипиравир (Favipiravir).

Фавипиравир является аналогом пуринового нуклеозида с широкой противовирусной активностью, а также ингибирует вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу. Sriwijitalai W. с сотрудниками описывают клинический случай проявления кожной токсичности у 28-летней женщины, у которой на конечностях на 10-й день 2-недельного курса лечения от COVID-19 фавипиравиром в дозе 30 мг/кг/сутки появилась макулопапулезная сыпь, усугубляющаяся при накоплении метаболитов в роговом слое [28, 29]. Kaur R.J с соавторами было проведено детальное изучение баз данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по количеству нежелательных реакций: из 194 зарегистрированных нежелательных явлений у 93 пациентов 20 случаев составили именно кожные манифестации. Структура распределения дерматозов в рамках исследования выглядела следующим образом: 5 человек предъявляли жалобы на интенсивный кожный зуд без первичных элементов, еще 5 – отмечали пятнисто-папулезную сыпь неспецифического характера, у 4 – диагностирована изолированная стойкая эритема, а у 2 –

наблюдалась классическая макулопапулезная экзантема. Кроме того, было зафиксировано по одному случаю пурпуры с кожным васкулитом, индуцированным иммунокомплексным повреждением сосудистой стенки, и атипичных дисхромий, проявлявшихся изменением пигментации волос и ногтевых пластин [30].

В клинической практике особый резонанс вызвал феномен гиперфлуоресценции ногтей и волос в лучах лампы Вуда у лиц, проходящих курс лечения фавипиравиром. Патогенез этого явления до конца не ясен, но результаты исследований сходятся к тому, что свечение может быть связано с кумуляцией самого фавипиравира или его гидроксилированных метаболитов в кератиноцитах. Было замечено, что флуоресцентные участки ногтей удлинялись пропорционально применению [31-32].

Тяжелые иммуноопосредованные дерматозы при приеме фавипиравира также описаны в литературе. Atak M.F. с коллегами представили клинический случай развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза (AGEP) у пациента на 16-й день терапии. Заболевание манифестировало внезапной лихорадкой и появлением сотен нефолликулярных пустул на фоне разлитой эритемы [33]. Кроме того, Punyaratabandhu P. с сотрудниками зафиксированы случаи макулопапулезной сыпи и жизнеугрожающего синдрома Стивенса–Джонсона (SJS). Однако авторы справедливо отмечают, что в условиях стационарной полипрагмазии изолированную вину фавипиравира крайне затруднительно [34].

Реакции на сопутствующие группы фармакотерапии.

Развитие кожных осложнений при COVID-19 редко носит моноэтиологический характер. Статистический анализ показывает, что триггерами дерматозов чаще всего выступали следующие терапевтические агенты:

- ***противовирусные средства в синергизме с противомалярийными препаратами;***
- ***гидроксихлорохин:*** для данного производного 4-аминохинолина характерна индукция специфических фенотипов поражения, в первую очередь – AGEP, а также обострение латентно протекающего псориаза;
- ***антибактериальная поддержка:*** вызывают классические токсикодермии и фиксированные медикаментозные эритемы;
- ***тоцилизумаб:*** может провоцировать как парадоксальные псориазоподобные высыпания, так и экзантемы за счет резкой модуляции цитокинового профиля.

Среди классических противовирусных схем лечения наибольшую частоту мукокутанных проявлений демонстрировала комбинация лопинавир/ритонавир, что объясняется ее мощным ингибирующим действием на систему цитохрома P450 и, как следствие, замедлением метаболизма сопутствующих лекарств с резким повышением их плазменной концентрации [35-36].

Atzori L. с соавторами были обобщены данные по применению самых часто используемых препаратов, применявшихся на разных этапах пандемии (гидроксихлорохин, ремдесивир, азитромицин, дексаметазон, рибавирин/интерферон, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), осельтамивир, лозартан, сульфат магния и мегадозы витамина D3). Исследователи подчеркивают вариабельность клинических проявлений: от транзиторных эритем и глубоких язвенно-некротических поражений слизистых оболочек до тяжелых процессов по типу индуцированной склеродермии [37].

Клиническая оценка и дифференциально-диагностический алгоритм.

Большинство медикаментозных экзантем, которые образовались на этапе терапии COVID-19, приходятся на легкую степень тяжести. Морбиллиформные высыпания и острые уртикарные образования обычно регрессируют в течение первой недели после назначения курса системных или топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов второго поколения [37].

Важным параметром при ведении пациента остается настороженность в отношении тяжелых кожных реакций. Главным дифференциально-диагностическим критерием служит временной интервал (латентный период) между инициацией фармакотерапии и первыми элементами сыпи (табл.).

Тип реакции	Латентный период	Характерные триггеры	Клинические формы
Немедленный	Минуты-часы	Антибиотики, ВВИГ, моноклональные антитела	Острая крапивница, ангиоотек, анафилаксия
Замедленный	1 -3 недели	Противовирусные (ремдесивир, фавипиравир)	Макулопапулезная экзантема, AGEP, синдром Стивенса–Джонсона
Сверхзамедленный	От 4 недель до 1 месяца	Гидроксихлорохин	DRESS-синдром, склеродермоподобные изменения

Максимально длительный латентный период регистрируется при применении гидроксихлорохина, что обусловлено его кумулятивными свойствами и длительным периодом полувыведения [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический анализ накопленного клинического опыта свидетельствует о том, что дерматологические осложнения, индуцированные фармакотерапией COVID-19, являются серьезной проблемой современной медицины. Широкое использование в терапии этиотропных препаратов, таких как ремдесивир и фавипиравир, в комбинации с многочисленными антибиотиками обусловило ряд побочных реакций в виде ятрогенной кожной патологии. Кожные проявления определялись от транзиторных макулопапулезных экзантем до жизнеугрожающих состояний типа острого генерализованного экзантематозного пустулеза и синдрома Стивенса–Джонсона, указывая на необходимость внедрения дерматологического мониторинга при проведении противовирусной терапии.

Одной из наиболее острых проблем остается определение происхождения кожных высыпаний. Клиническая картина часто бывает неясного генеза из-за коморбидного фона и системного воспалительного ответа, который сам по себе способен провоцировать реактивные дерматозы.

Особого внимания заслуживает кумулятивный эффект и феномен полипрагмазии. Применение многокомпонентных схем лечения повышает вероятность перекрестной реактивности и сенсибилизации организма.

В долгосрочной перспективе оптимизация лечебных протоколов должна опираться на принцип баланса между терапевтической эффективностью и дерматологической безопасностью. Совершенствование алгоритмов дифференциальной диагностики и ранняя идентификация первых признаков токсикодермии позволят своевременно корректировать лечение, минимизировать риск инвалидизирующих осложнений и снизить общую фармакологическую нагрузку на пациента. Таким образом, междисциплинарное взаимодействие между инфекционистами, фармакологами и дерматологами становится фундаментальным элементом в эффективной реабилитации больных в условиях сохраняющихся рисков вирусных пандемий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alves M.C.S., da Silva R.C.C., de Leitão-Júnior S.S.P., de Balbino V.Q.* Therapeutic approaches for COVID-19: A review of antiviral treatments, immunotherapies, and emerging interventions. Adv. Ther. 2025; 42 (7): 3045-3058. doi:10.1007/s12325-025-03218-3
2. *Ferreira-da-Silva R., Ribeiro-Vaz I., Morato M., Junqueira Polónia J.* A comprehensive review of adverse events to drugs used in COVID-19 patients: Recent clinical evidence. Eur. J. Clin. Invest. 2022; 52 (7): e13763. doi:10.1111/eci.13763
3. *Li G., Hilgenfeld R., Whitley R., De Clercq E.* Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. Nat. Rev. Drug Discov. 2023; 22 (6): 449-475. doi: 10.1038/s41573-023-00672-y
4. *Daneshgaran G., Dubin D.P., Gould D.J.* Cutaneous manifestations of COVID-19: An evidence-based review. Am. J. Clin. Dermatol. 2020; 21 (5): 627-639. doi: 10.1007/s40257-020-00558-4
5. *Seque C.A., Enokihara M.M.S.E.S., Porro A.M., Tomimori J.* Skin manifestations associated with COVID-19. An. Bras Dermatol. 2022; 97 (1): 75-88. doi:10.1016/j.abd.2021.08.002
6. *de Aguiar B.R.L., Ferreira E.B., De Luca Canto G., et al.* Prevalence of skin manifestations in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2024; 11: 1390775. doi: 10.3389/fmed.2024.1390775
7. *Deo N., Tekin A., Bansal V., et al.* Cutaneous manifestations of hospitalized COVID-19 patients in the VIRUS COVID-19 registry. Int. J. Dermatol. 2022; 61 (5): 623-625. doi: 10.1111/ijd.16134
8. *Anum Qaira, Sugiharto Audi*. COVID-19 exanthem vs. drug induced maculopapular rash in a pediatric patient: Diagnostic challenge and management strategy. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2023; 33: 1166-1172. doi:10.66344/jpad.v33i3.2261
9. *Niebel D., Wenzel J., Wilsmann-Theis D., et al.* Single-center clinico-pathological case study of 19 patients with cutaneous adverse reactions following COVID-19 vaccines. Dermatopathology (Basel). 2021; 8 (4): 463-476. doi:10.3390/dermatopathology8040049
10. *Temiz S.A., Abdelmaksoud A., Wollina U., et al.* Cutaneous and allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. J. Cosmet. Dermatol. 2022; 21 (1): 4-12. doi: 10.1111/jocd.14613
11. *Pichler W.J., Brüggen M.C*. Viral infections and drug hypersensitivity. Allergy. 2023; 78 (1): 60-70. doi:10.1111/all.15558
12. *Iloanusi S., Mgbere O., Essien E.J.* Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review. J. Am. Pharm. Assoc. 2021; 61 (5): e14-e25. doi: 10.1016/j.japh.2021.05.006
13. *Chernyshov P.V., Tomas-Aragones L., Augustin M., et al.* Position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes on quality of life issues in dermatologic patients during the COVID-19 pandemic. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020; 34 (8): 1666-1671. doi:10.1111/jdv.16720
14. *Marzolini C., Kuritzkes D.R., Marra F., et al.* Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. Clin. Pharmacol. Ther. 2022; 112 (6): 1191-1200. doi: 10.1002/cpt.2646

15. *Abbas H.S., Abd-Elhakeem M.M., Abd El Galil R.M., et al*. Natural immunomodulators treat the cytokine storm in SARS-CoV-2. Adv. Pharm. Bull. 2023; 13 (1): 79-87. doi: 10.34172/apb.2023.006
16. *Sanghavi D.K., Titus A., Caulfield T.R., Freeman D.W.* Endotheliitis, endothelin, and endothelin receptor blockers in COVID-19. Med Hypotheses. 2021; 150: 110564. doi:10.1016/j.mehy.2021.110564
17. *Jadhav A., Patil S., Manchanda I., et al.* Cutaneous adverse drug reactions in a tertiary teaching hospital: A prospective, observational study. Indian J. Dermatol. 2021; 66 (5): 573. doi: 10.4103/ijd.ijd_874_20
18. *Chauhan P., Meena D., Errichetti E.* Dermoscopy of bacterial, viral, and fungal skin infections: A systematic review of the literature. Dermatol. Ther. (Heidelb). 2023; 13 (1): 51-76. doi: 10.1007/s13555-022-00855-2
19. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. N. Engl .J. Med. 2020; 383 (19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
20. *Wang M., Cao R., Zhang L., et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. Cell Res. 2020; 30 (3): 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
21. *Wang Y., Zhang D., Du G., et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020; 395 (10236): 1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
22. *Wang C., Wang Z., Wang G., et al.* COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. Signal Transduct. Target Ther. 2021; 6 (1): 114. doi: 10.1038/s41392-021-00527-1
23. *Grein J., Ohmagari N., Shin D., et al.* Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (24): 2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
24. *Shams S., Rathore S.S., Anvekar P., et al*. Maculopapular skin eruptions associated with COVID-19: A systematic review. Dermatol. Ther. 2021; 34 (2): e14788. doi: 10.1111/dth.14788
25. *Chen C., Fang J, Chen S., et al.* The efficacy and safety of remdesivir alone and in combination with other drugs for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2023; 23 (1): 672. doi:10.1186/s12879-023-08525-0
26. *Paulmann M., Reinkemeier F., Lehnhardt M., Mockenhaupt M.* Case report: Generalized bullous fixed drug eruption mimicking epidermal necrolysis. Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1125754. doi: 10.3389/fmed.2023.1125754
27. *Heck J., Stichtenoth D.O., Mettin R., et al.* Remdesivir-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)? A case report with review of the literature. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2021; 77 (1): 141-144. doi:10.1007/s00228-020-02955-4
28. *Prakash A., Singh H., Kaur H., et al.* Systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety of favipiravir in the management of novel coronavirus (COVID-19) patients. Indian J. Pharmacol. 2020; 52 (5): 414-421. doi:10.4103/ijp.ijp_998_20
29. *Sriwijitalai W., Wiwanitkit V.* COVID-19 and favipiravir induce cutaneous adverse reactions: a difficulty in clinical dermatology practice. Clin. Exp. Dermatol. 2022; 47 (7): 1382-1383. doi: 10.1111/ced.15202
30. *Kaur R.J., Charan J., Dutta S., et al.* Favipiravir use in COVID-19: Analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. infect drug resist. 2020; 13: 4427-4438. doi: 10.2147/IDR.S287934
31. *Di Bartolomeo L., Irrera N., Campo G.M., et al.* Drug-induced photosensitivity: Clinical types of phototoxicity and photoallergy and pathogenetic mechanisms. Front. Allergy. 2022; 3: 876695. doi: 10.3389/falgy.2022.876695
32. *Aslan Kayıran M., Cebeci F., Erdemir V.A., et al.* Fluorescence of nails and hair on Wood's lamp examination in COVID pandemic; undefined effect of Favipiravir in humans. Dermatol. Ther. 2021; 34 (1): e14740. doi:10.1111/dth.14740
33. *Atak M.F., Farabi B., Akbayrak A., et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis following treatment with favipiravir in a patient with COVID-19 without hydroxychloroquine use: Report of the first case. J. Cosmet. Dermatol. 2021; 20 (8): 2387-2389. doi: 10.1111/jocd.14304
34. *Punyaratabandhu P., Vanitchpongphan S.* Favipiravir-induced cutaneous adverse reactions in patients infected with COVID-19. Clin. Exp. Dermatol. 2022; 47 (3): 573-577. doi: 10.1111/ced.14953
35. *Quercia R., Di Perri G., Pein C., et al.* Ritonavir: 25 years' experience of concomitant medication management. A narrative review. Infect. Dis. Ther. 2024; 13 (5): 1005-1017. doi: 10.1007/s40121-024-00959-6
36. *Macías J., Pinilla A., Lao-Domínquez F.A., et al*. High rate of major drug-drug interactions of lopinavir-ritonavir for COVID-19 treatment. Sci. Rep. 2020; 10 (1): 20958. doi: 10.1038/s41598-020-78029-3
37. *Atzori L., Perla S., Atzori M.G., et al.* Cutaneous drug eruptions associated with COVID-19 therapy. JAAD Int. 2020; 1 (1): 73-76. doi: 10.1016/j.jdin.2020.05.004
38. *Sirois C., Boiteau V., Chiu Y., et al.* Exploring the associations between polypharmacy and COVID-19-related hospitalisations and deaths: a population-based cohort study among older adults in Quebec, Canada. BMJ Open. 2022; 12 (3): e060295. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060295

Поступила в редакцию журнала 22.07.26
Принята к печати 30.09.26

DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-27-31
УДК: 611.126: 582.282.23

Для цитирования: *Хостелиди С.Н., Осокина Р.О., Панова Ю.А., Попов Д.П., Вострикова Т.Ю., Ковыршин С.В., Богомолова Т.С., Тараскина А.Е., Васильева Н.В.* Протезный эндокардит, ассоциированный с *Rhodotorula mucilaginosa* у пациента без иммуносупрессии (описание клинического случая). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 27-31. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-27-31

For citation: *Khostelidi S.N., Osokina R.O., Panova Yu.A., Popov D.P., Vostrikova T.Yu., Kovyrshin S.V., Bogomolova T.S., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V. Rhodotorula mucilaginosa endocarditis* in a patient without immunosuppression (case report). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 27-31. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-27-31

ПРОТЕЗНЫЙ ЭНДОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С *RHODOTORULA MUCILAGINOSA* У ПАЦИЕНТА БЕЗ ИММУНОСУПРЕССИИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

[1]Хостелиди С.Н. (профессор)*, [2]Осокина Р.О. (клин. фармаколог), [1]Панова Ю.А. (клин. ординатор), [2]Попов Д.П. (профессор, зав. лаб.), [2]Вострикова Т.Ю. (бактериолог), [1]Ковыршин С.В. (м.н.с.), [1]Богомолова Т.С. (зав. лаб., доцент), [1]Тараскина А.Е. (зам. директора по науке, зав. лаб.), [1]Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой)

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; [2]Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

Инфекции, ассоциированные с Rhodotorula mucilaginosa, – редкие, но тяжело протекающие микотические заболевания, сопровождающиеся высокой летальностью у иммунокомпрометированных пациентов. Частота развития Rhodotorula-инфекций составляет до 33% всех микотических инфекций, вызванных редкими дрожжеподобными микромицетами. В большинстве случаев инфекции протекают по типу фунгемии, редко поражаются внутренние органы (головной мозг, глазное яблоко, клапаны сердца и др.).

В статье представлен клинический случай позднего протезного эндокардита, обусловленного R. mucilaginosa. Диагноз был установлен на основании микробиологического исследования послеоперационного материала. Приведен анализ клинических случаев эндокардита, связанного с Rhodotorula spp., а также рассмотрены основные методы диагностики и лечения заболевания согласно международным рекомендациям.

Ключевые слова: *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula* spp., липосомальный амфотерицин В, эндокардит, протезный эндокардит, редкие дрожжеподобные грибы, редкие дрожжи

* Контактное лицо: Хостелиди Софья Николаевна,
e-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru, sofianic@mail.ru

RHODOTORULA MUCILAGINOSA ENDOCARDITIS IN A PATIENT WITHOUT IMMUNOSUPPRESSION (CASE REPORT)

[1]Khostelidi S.N. (professor), [2]Osokina R.O. (clinical pharmacologist), [1]Panova Yu.A. (clinical resident), [2]Popov D.P. (professor, head of laboratory), [2]Vostrikova T.Yu. (bacteriologist), [1]Kovyrshin S.V. (junior scientific researcher), [1]Bogomolova T.S. (head of laboratory, associate professor), [1]Taraskina A.E. (deputy director for science, head of laboratory), [1]Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the department)

[1]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; [2] National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, Moscow, Russia

Rhodotorula mucilaginosa infections are rare, severe fungal diseases with high mortality rates in immunocompromised patients. Rhodotorula infections account for up to 33% of all fungal infections associated with rare yeast-like micromycetes. In most cases, the infection presents with fungemia; internal organs (brain, eyeball, heart valves, etc.) are rarely affected.

The article presents a clinical case of late prosthetic valve endocarditis caused by R. mucilaginosa. The diagnosis was established based on microbiological examination of postoperative specimens. An analysis of clinical cases of endocarditis caused by Rhodotorula spp. is presented, and the main methods for diagnosing and treating the disease according to international guidelines are reviewed.

Key words: *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula* spp., liposomal amphotericin B, endocarditis, prosthetic endocarditis, rare yeast-like fungi, rare yeast

ВВЕДЕНИЕ

Rhodotorula mucilaginosa является возбудителем инвазивных микозов у иммунокомпрометированных пациентов, вызывая жизнеугрожающие заболевания. Микотические инфекции, обусловленные *Rhodotorula* spp., относят к редким, так как частота их развития составляет менее 1 на 1000 000 случаев в год [1]. На долю инвазивных микозов, вызванных редкими дрожжеподобными возбудителями, приходится от 0,5 до 4,2% всех фунгемий [2, 3]. Так, в глобальном исследовании «*ARTEMIS DISK»* доля *Rhodotorula*-ассоциированных фунгемий составила 4,2% [2]. В то же время авторами исследования, проведенного в странах Азии в 2019 г., показана частота заболевания 0,5% [3]. В России *Rhodotorula*-инфекции составляют 33% всех микозов, обусловленных редкими дрожжеподобными микромицетами [4].

Цель исследования: продемонстрировать алгоритм диагностического поиска и особенности терапии эндокардита, ассоциированного с *R. mucilaginosa*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен клинический случай позднего протезного эндокардита, ассоциированного с *R. mucilaginosa.* Для постановки диагноза «инвазивный микоз» использовали критерии EORTC/MSG, 2020 (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group) [5].

Применяли микологические лабораторные методы. Проводили микроскопию как нативных, так и окрашенных препаратов. Мазок окрашивали калькофлуором белым и просматривали с использованием иммерсионной системы микроскопа (×900, окуляр×10, объектив×90). Патологический материал с целью получения культуры возбудителя исследовали методом посева на плотные или жидкие среды Сабуро или сусло-агар с добавлением пенициллина и стрептомицина (100-200 ед./мл среды). Посев осуществляли в двух повторениях, при различных температурных режимах (37 °С и 28 °С). Время инкубации в термостате – не менее 10 суток. Идентификацию культур выполняли на основании макроморфологических и микроморфологических признаков полученных колоний грибов [6].

Проводили посев крови на жидкие питательные среды. Кровь помещали в пробирки с аэробными и с анаэробными средами. Посев на грибы осуществляли во флаконы с жидкой средой Сабуро. Флаконы инкубировали в термостате не менее 10 суток при 37 °С. Содержимое флаконов просматривали ежедневно для своевременного обнаружения признаков роста микромицетов. При наличии осадка или плёнки во флаконах с жидкой средой их сначала микроскопировали, затем высевали на плотную среду для дальнейшей идентификации.

Операционный материал фиксировали и изготавливали срезы толщиной 4 мкм. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином-эозином PAS-методом для выявления элементов гриба. Окрашенные препараты просматривали при увеличении x10, x100, x400. Для идентификации возбудителя применяли MALDI-TOF масс-спектрометрию **(**Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass-Spectrometry)**.**

Клиническое наблюдение.

Пациент Г., 51 год, госпитализирован в отделение кардиохирургии в январе 2025 г. с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке (подъем по лестнице более 1 пролета), повышение температуры максимально до 38 °С с ознобом, снижение веса на 5-7 кг, слабость, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Из анамнеза известно: при рождении диагностирован врожденный порок сердца – аномалия Эбштейна. В 1987 г. выполнена операция ксенопротезирования трёхстворчатого клапана, в 2008 г. – операция репротезирования трикуспидального клапана биологическим протезом. Послеоперационный период осложнился АВ блокадой 3 степени, что потребовало оперативного лечения – имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС).

В мае 2009 г. проведена операция имплантации однокамерного ЭКС в правую подключичную область, удаление двухкамерного ЭКС по поводу нагноения ложа, в ноябре 2009 г. – имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора и удаление однокамерного ЭКС.

В 2014 г. выполнена операция замены двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора на двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор в связи с истощением элемента питания, повторные плановые замены – 31.10.17 г. и 28.06.24 г. В течение месяца после последней госпитализации сохранялись отек в области послеоперационной раны, повышение температуры тела до 37 °С. Пациент наблюдался у хирурга по месту жительства, а также регулярно принимал рекомендованную консервативную терапию. Ухудшение состояния отметил в ноябре 2024 г., когда появились выраженная одышка, общая слабость, повышение температуры тела максимально до 38 °С с ознобом.

В декабре 2024 г. и январе 2025 г. находился на стационарном лечении по месту жительства, где диагностированы инфекционный эндокардит митрального клапана с формированием тяжелой митральной недостаточности, дисфункция протеза трикуспидального клапана. На фоне антибактериальной терапии (ванкомицин, гентамицин, меропенем, линезолид) состояние стабилизировалось.

В январе 2025 г. проведена пункция правой плевральной полости по поводу гидроторакса, эвакуировано около 2 литров экссудата. Рекомендовано хирургическое лечение.

На момент госпитализации в отделение кардиохирургии пациент получал фуросемид по 40 мг 2 раза в сутки, бисопролол – 2,5 мг/сут., верошпирон – 25 мг/сут., дапаглифлозин – 10 мг/сут., амоксициллин – 1000 мг 4 раза в сутки, моксифлоксацин – 400 мг/сут.

При обследовании в стационаре в клиническом анализе крови: гемоглобин – 113,1 г/л, эритроциты – $4,2x10^{12}$/л, лимфоциты – $1,821x10^{9}$/л, эозинофилы – $0,2x10^{9}$/л, моноциты – $0,45x10^{9}$/л, нейтрофилы – $4,9x10^{9}$/л, лейкоциты – $7,5x10^{9}$/л.

Биохимические показатели крови: щелочная фосфатаза – 106 Ед/л, ферритин – 68,29 нг/мл, общий белок – 69 г/л, мочевина – 7,1 ммоль/л, альбумин – 44 г/л, глюкоза – 5,29 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 22 Ед/л; билирубин – 19,6 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 23 Ед/л, трансферрин – 371 мг/дл, креатинин – 89,2 мкмоль/л, железо – 6,6 мкмоль/л, С-реактивный белок – 0,2 мг/дл, прокальцитонин – 0,03 нг/мл.

В феврале 2025 г. выполнена операция: репротезирование трикуспидального клапана биологическим протезом; протезирование аортального клапана механическим протезом супрааннулярно; многокомпонентная реконструкция митрального клапана с пликацией сегмента Р2 ЗМС, с пластикой перфорации передней митральной створки с помощью ксеноперикардиальной заплаты, с аннулопластикой на опорном кольце; пластика аорты ксеноперикардиальной заплатой; имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора; удаление двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора в условиях искусственного кровообращения (ИК), гипотермии и фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегии (ФХКП). Интраоперационно убедительный данных за инфекционный эндокардит не получено. Были произведены посевы крови до операции (трехкратно) – роста нет.

При посеве послеоперационного материала выявлен рост *Rhodotorula glutinis/mucilaginosa.* Культура передана для идентификации в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. Была проведена телемедицинская консультация специалистами микологического Референс-центра. Пациенту назначен липосомальный амфотерицин В до получения результатов определения чувствительности к противогрибковым препаратам в дозе 5 мг/кг/сутки. Также с целью контроля над инфекцией выполнены посевы крови (трехкратно), смена центрального венозного катетера, повторные эхокардиография (ЭХОКГ) и компьютерная томография (КТ) возможных очагов диссеминации. По результатам проведенного обследования очаги диссеминации не обнаружены. Контрольные посевы крови – отрицательные.

Культура была идентифицирована как *Rhodotorula mucilaginosa*. Согласно результатам теста, сохранялась чувствительность к противогрибковым препаратам: амфотерицину В (0,125 мкг/мл), вориконазолу (2 мкг/мл), при этом определена резистентность к флуконазолу (32 мкг/мл). На основании полученных результатов амфотерицин В липосомальный был заменен на вориконазол в стандартной дозе в течение еще 8 недель с отменой после стабилизации состояния пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Три вида *Rhodotorula* spp. (*R. mucilaginosa, R. glutinis* и *R. minuta*) – представители семейства *Sporidiobolaceae* распространены повсеместно, их можно обнаружить в образцах воздуха, почвы, воды, молоке, пищевых продуктах. Они являются сапрофитами и колонизируют простейших, растения, млекопитающих, а также кожу и слизистые оболочки человека [6]. Эти дрожжи часто выделяют из смывов с различного медицинского оборудования (диализное оборудование, волоконно-оптические бронхоскопы), а также из других источников окружающей среды, включая занавески для душа, ванны и зубные щетки [6, 7]. *R. mucilaginosa* часто выделяется из продуктов питания и напитков. В нескольких исследованиях сообщалось о наличии *R. mucilaginosa* в арахисе, яблочном сидре, вишне, свежих фруктах, фруктовом соке, сыре, колбасах, съедобных моллюсках и ракообразных. Употребление в пищу продуктов, загрязненных дрожжами, может опосредованно влиять на возникновение оппортунистических инфекций. В настоящее время растет обеспокоенность тем, что продукты питания могут быть недооцененным источником патогенов окружающей среды [6, 7]. По сравнению с *R. mucilaginosa, R. glutinis* и *R. minuta* реже встречаются в естественной среде. Эти виды обнаружены в воздухе, морской воде (включая глубоководные среды), пресной воде и козьем молоке [8].

Кроме того, при мониторинге дрожжей в определенных зонах двух больниц было выявлено присутствие видов *Rhodotorula* в значительном количестве проб воздуха. В результате широкого воздействия этих грибов в больничной среде у пациентов с ослабленным иммунитетом может развиться родоторулез, вызывающий различные системные инфекции. Фактически *Rhodotorula* spp. является наиболее распространенным микроорганизмом, выделяемым с рук сотрудников больниц и пациентов [8]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли загрязнения пищевых продуктов этим микромицетом и развития оппортунистических грибковых инфекций. Кроме того, следует сосредоточиться на выживании и росте *Rhodotorula* spp. в желудочно-кишечной системе и ее потенциальной способности переноситься из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в кровоток, а также

стремиться лучше понять экологию этих грибов в больницах и медицинских учреждениях [8]. В этом аспекте *Rhodotorula* spp. были выделены из образцов стула, что указывает на то, что они могут выживать в экстремальных условиях желудочно-кишечного тракта, и до сих пор остается неясным, способны ли эти дрожжи проникать из ЖКТ в кровоток [8].

Недавние исследования показали, что частота фунгемии, вызванной *Rhodotorula*, составляет от 0,5% до 2,3% в США и Европе [9]. В 2008 г. был опубликован первый систематический обзор инфекций, обусловленных *Rhodotorula*. Из 128 случаев 79% составляла фунгемия (103 случая), 7% – глазные инфекции (9 случаев) и 5% (6 случаев) – перитонит, связанный с непрерывным амбулаторным перитонеальным диализом. 87% инфекций, вызванных этими грибами, связаны с сопутствующей иммуносупрессией или раком. Наиболее распространенным изолированным фактором риска, ассоциированным с инвазивным родотурулезом, является использование центрального венозного катетера, что было обнаружено в 83,4% случаев фунгемии. Основными возбудителями были *R. mucilaginosa* (74%), реже – *R. glutinis* (7,7%), в 17% случаев – вид не был идентифицирован [10].

В России *Rhodotorula*-инфекции занимают по частоте 2 место среди микозов, связанных с редкими дрожжеподобными возбудителями [4, 11]. Основным клиническим вариантом также является фунгемия (68%). Реже диагностировали поражение центральной нервной системы (25%) и эндокарда (8%) [12]. При этом в структуре фоновых заболеваний преобладают гемобластозы (50%), СПИД (25%), ожоговая болезнь (8%), политравма (8%), врожденные пороки сердца (8%).

Нами представлен первый зарегистрированный в России клинический случай протезного эндокардита без фунгемии.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, липосомальный амфотерицин В является препаратом выбора при лечении инвазивного родотурулеза [9, 13], при этом допустима его замена на пероральные триазолы при сохранении чувствительности возбудителя. Продолжительность послеоперационного применения противогрибковых средств до настоящего времени не определена. В случае успешного хирургического лечения прием антимикотиков следует продолжать 4-8 недель. В некоторых описанных случаях длительность терапии триазолами достигала 1 года.

Общая смертность от инфекции, вызванной *Rhodotorula*, в соответствии с международными данными, составляет 12,6%, в Российской Федерации – 25%, что связано с поздней диагностикой и отсутствием возможности идентифицировать возбудителя в локальных лабораториях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дрожжевые грибы рода *Rhodotorula* являются комменсальными микроорганизмами, которые могут вызывать угрожающие жизни инфекции у пациентов с тяжелым иммунодефицитом. В то же время данный патоген может вызывать локальные инфекции у относительно иммунокомпетентных лиц. В представленном клиническом случае диагностировать поражение клапана удалось только в постоперационном периоде с использованием современных лабораторных методов. Своевременно начатое лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями позволило сохранить жизнь пациенту. Слаженная работа мультидисциплинарной команды, включающей клинициста, хирурга, миколога, микробиолога и клинического фармаколога – залог своевременной диагностики и успешной терапии.

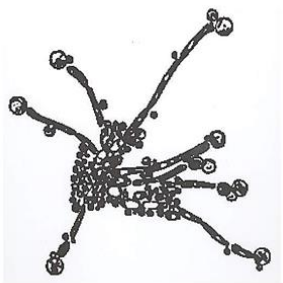
Работа выполнена в рамках Гос. задания «Геномные и фенотипические биомаркеры новых и редких возбудителей микозов, в том числе с эпидемическим и пандемическим потенциалом», RVTB-2026-0002, №ЕГИСУ НИОКТР 126012716032-3 (2026-2028 гг.)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Seidel D., Durán Graeff L.A., Vehreschild M.J.G.T., et al.* FungiScope™ – Global Emerging Fungal Infection Registry. Mycoses. 2017; 60 (8): 508-516. doi: 10.1111/myc.12631
2. *Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L., et al.* Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. Journal of clinical microbiology. 2007; 45 (6): 1735-45. doi:10.1128/JCM.00409-07
3. *Lin S.Y., Lu P.L., Tan B.H., et al.* The epidemiology of non-*Candida* yeast isolated from blood: The Asia Surveillance Study. Mycoses. 2019; 62 (2): 112-20. doi: 10.1111/myc.12852
4. *Khostelidi S., Kozlova O., Shagdileeva E., et al.* Invasive fungal infections caused by rare yeast-like fungi in adult patients: results of a prospective study. Curr. Med. Mycol. 2024; 10: e2025.345265.1559. doi:10.22034/cmm.2025.345265.1559

5. *Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al.* Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin. Infect. Dis. 2020; 71: 1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008
6. *Chen Y., Jimenez I.A., Casadevall A., Stempinski P.R.* Strain-specific thermotolerance, UV-C tolerance, and biofilm formation on clinically relevant plastic substrates in the emerging opportunistic pathogen *Rhodotorula mucilaginosa* 2026. Электронный ресурс https://www.biorxiv.org. doi.org/10.64898/2026.08.19.745829
7. *Ioannou P., Vamvoukaki R., Samonis G. Rhodotorula* species infections in humans: A systematic review. Mycoses. 2019; 62 (2): 90-100. doi:10.1111/myc.12856
8. *Wirth F., Goldani LZ.* Epidemiology of *Rhodotorula*: an emerging pathogen. Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. 2012; 2012: 465717. doi:10.1155/2012/465717
9. *Chen S.C., Perfect J., Colombo A.L., et al.* Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect. Dis. 2021; 21 (12): e375-e386. doi:10.1016/S1473-3099(21)00203-6
10. *Tuon F.F., Costa S.F. Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. Rev. Iberoam. Micol. 2008; 25 (3): 135-140. doi:10.1016/s1130-1406(08)70032-9
11. *Хостелиди С.Н.* Тяжелые грибковые инфекции, вызванные редкими возбудителями. Дисс… на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2023; 314 с. [Khostelidi S.N. Severe fungal infections caused by rare pathogens. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, 2023; 314 p. (In Russ.)]
12. *Панова Ю.А., Хостелиди С.Н., Кавыршин С.В., Богомолова Т.С.* Клинико-эпидемиологические особенности инвазивных микозов, ассоциированных с *Rhodotorula mucilaginosa*: опыт работы микологического Референс-центра. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (2): 241. [Panova Yu.A., Khostelidi S.N., Kavyrshin S.V., Bogomolova T.S. Clinical and epidemiological features of invasive mycoses associated with *Rhodotorula mucilaginosa*: experience of the mycological reference center. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (2): 241. (In Russ.)].
13. *Хостелиди С.Н., Панова Ю.А., Тараскина А.Е., Васильева Н.В.* Глобальное руководство по диагностике и лечению редких дрожжевых инфекций: инициатива Европейской конфедерации по медицинской микологии (ECMM) совместно с ISHAM и ASM (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (2):15-25. [Khostelidi S.N., Panova Yu.A., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V. Global guidelines for the diagnosis and treatment of rare yeast infections: the initiative of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) in collaboration with ISHAM and ASM (review). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (2): 15-25. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1999-6780-2026-2-15-25

Поступила в редакцию журнала 22.09.26
Принята к печати 16.10.29



DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-32-37
УДК: 616-002.828:582.282.123.4:582.281.21: 616.379-008.64

Для цитирования: *Бакенова Р.А., Утешева Н.Я., Шарипова Г.С., Сагади Н.М., Искакова А.К., Дунь А.П., Гаркалов К.А., Рамазанова Б.А., Колоскова Е.А., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Борзова Ю.В., Васильева Н.В.* Опыт лечения сочетанного инвазивного микоза легких (мукормикоза и аспергиллеза) на фоне декомпенсированного сахарного диабета: описание первого клинического случая в Казахстане. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 32-37. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-32-37

For citation: *Bakenova R.A., Utesheva N.Ya., Sharipova G.S., Sagadi N.M., Iskakova A.K., Dun' A.P., Garkalov K.A., Ramazanova B.A., Koloskova E.A., Khostelidi S.N., Bogomolova T.S., Borzova Yu.V., Vasilyeva N.V.* Experience with treatment of combined invasive pulmonary mycosis (mucormycosis and aspergilosis) associated with decompensated diabetes mellitus: description of the first clinical case in Kazakhstan. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 32-37. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-32-37

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОГО ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА ЛЕГКИХ (МУКОРМИКОЗА И АСПЕРГИЛЛЕЗА) НА ФОНЕ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: ОПИСАНИЕ ПЕРВОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ В КАЗАХСТАНЕ

[1]Бакенова Р.А. (гл. терапевт, пульмонолог, руководитель Центра респират. медицины), [1]Утешева Н.Я. (зав. отд.), [1]Шарипова Г.С. (старший врач, анестезиолог-реаниматолог), [1]Сагади Н.М. (пульмонолог), [1]Искакова А.К. (клин. фармаколог), [1]Дунь А.П. (врач КТ-МРТ), [2]Гаркалов К.А. (зам. директора, доцент, пульмонолог), [3]Рамазанова Б.А. (зав. кафедрой), [3]Колоскова Е.А. (доцент), [4]Хостелиди С.Н. (профессор)*, [4]Богомолова Т.С. (зав. лаб.), [4]Борзова Ю.В. (зав. клиникой), [4]Васильева Н.В. (директор НИИ, зав. кафедрой)

[1]Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан; [2]Научно-исследовательский институт респираторной медицины НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан; [3]Казахский национальный медицинский университет, Алматы, Казахстан; [4]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Мукормикоз легких – наиболее тяжело протекающая форма микотической пневмонии, часто сопровождающаяся формированием обширных инфильтратов, с ранней деструкцией, легочным кровотечением и высокой летальностью. Выживаемость составляет от 35% до 85% и зависит от фонового заболевания, своевременности диагностики и возможностей терапии. Наиболее часто мукормикоз легких развивается у пациентов с гематологической патологией (до 80%), реже – на фоне сахарного диабета. В статье представлен клинический случай мукормикоза легких у пациента на фоне декомпенсированного сахарного диабета после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции.

Ключевые слова: *Rhizopus microsporus,* аспергиллез, мукормикоз, мукормикоз легких, инвазивный микоз легких, микотическая пневмония, сочетанный микоз, липосомальный амфотерицин В

* Контактное лицо: Хостелиди Софья Николаевна,
e-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru

EXPERIENCE WITH TREATMENT OF COMBINED INVASIVE PULMONARY MYCOSIS (MUCORMYCOSIS AND ASPERGILOSIS) ASSOCIATED WITH DECOMPENSATED DIABETES MELLITUS: DESCRIPTION OF THE FIRST CLINICAL CASE IN KAZAKHSTAN

[1]Bakenova R.A. (chief therapist, pulmonologist, head of the respiratory medicine center), [1]Utesheva N.Ya. (head of the clinical department), [1]Sharipova G.S. (senior physician, anesthesiologist - resuscitator), [1]Sagadi N.M. (pulmonologist), [1]Iskakova A.K. (clinical pharmacologist), [1]Dun A.P. (CT/MRI physician), [2]Garkalov K.A. (deputy director, associate professor, pulmonologist), [3]Ramazanova B.A. (head of the department), [3]Koloskova E.A. (associate professor), [4]Khostelidi S.N. (professor), [4]Bogomolova T.S. (head of the laboratory), [4]Borzova Yu.V. (head of the clinic), [4]Vasilyeva N.V. (director of the Institute, head of the department)

[1]Hospital of the Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan; [2]Research Institute of Respiratory Medicine of the Kazakh National Medical University, Astana, Kazakhstan; [3]Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; [4]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Pulmonary mucormycosis is the most severe form of mycotic pneumonia, often accompanied by the formation of extensive infiltrates, with early destruction, pulmonary hemorrhage, and high mortality. Survival rates range from 35% to 85% and depend on the underlying disease, timely diagnosis, and treatment options. Pulmonary mucormycosis most often develops in patients with hematological pathology (up to 80%). Pulmonary involvement is less common in patients with diabetes mellitus. This article presents a clinical case of pulmonary mucormycosis in a patient with decompensated diabetes mellitus following an acute respiratory viral infection.

Key words: *Rhizopus microsporus,* aspergillosis, mucormycosis, pulmonary mucormycosis, invasive pulmonary mycosis, mycotic pneumonia, mixed mycosis, liposomal amphotericin B

ВВЕДЕНИЕ

Мукормикоз – агрессивно протекающая микотическая инфекция с высокой летальностью при различных клинических вариантах и фоновых заболеваниях. Особо высокая летальность наблюдается при поражении лёгких (43-65%) и центральной нервной системы (ЦНС) (70-80%) [1-3]. Изолированные поражения кожи и синуситы протекают более благоприятно, летальность составляет 5-30% [1-5]. Микотическую пневмонию, ассоциированную с мукоромицетами, наиболее часто выявляют у пациентов с выраженным иммунодефицитом, чаще – гематологического профиля (48-72%) на фоне длительного агранулоцитоза и панцитопении [2-6]. Для лиц с декомпенсированным сахарным диабетом особенно типично поражение околоносовых пазух (56-93%), реже развивается поражение легких (8-33%) [4, 5, 7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай сочетанного микоза (мукормикоза, аспергиллеза) легких на фоне декомпенсированного сахарного диабета в Казахстане. Для постановки диагноза мукормикоза использовали критерии диагностики микозов ECMM/MSG ERC 2020 (Европейской организации по изучению и лечению рака/ группы, исследующей микозы, Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США) [1]. Провели анализ литературы в базах PubMed (сентябрь 2021 г.) и Web of Science (сентябрь 2020 г.). Поиск информации осуществляли с помощью следующих ключевых слов: *Rhizopus microsporus*, аспергиллез, инвазивный микоз легких, мукормикоз, мукормикоз легких, микотическая пневмония, сахарный диабет, сочетанный инвазивный микоз легких.

Описание клинического случая.

Пациент А., 69 лет, госпитализирован в стационар в ноябре 2024 г. с жалобами на периодические подъемы температуры тела до 38 ºС, малопродуктивный кашель, одышку при малейшей физической нагрузке, сухость во рту, боль в горле при глотании, снижение аппетита, отеки нижних конечностей, общую слабость, быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что пациент после лапароскопической холецистэктомии от 22.10.24 г. в раннем восстановительном периоде проходил санаторно-курортное лечение. После курса горячих минеральных ванн отмечал появление озноба, выраженной слабости, кашля. Получал симптоматическую терапию без значительного эффекта, в связи с чем был выписан на амбулаторное дообследование. На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (участки инфильтрации больше в верхней доле и в 6 сегменте левого легкого – поражение легких на 35-40%), обызвествление бронхопульмональных лимфатических узлов левого легкого, выпот в левой плевральной полости. В связи с нарастанием астении, продолжающимися подъемами температуры тела до фебрильных цифр, пациент был госпитализирован по месту жительства, где находился на стационарном лечении с 20.11.24 г. по 29.11.24 г. с диагнозом: внебольничная двусторонняя верхнедолевая пневмония, дыхательная недостаточность 2 степени. Получал антибактериальную терапию в объеме: цефтриаксон – 2 г/сутки, 7 дней; левофлоксацин – 1000 мг/сутки, 5 дней; инфузии СГКС (системная терапия глюкокортикостероидами) (дексаметазон – 8 мг), 10 дней; антикоагулянтную терапию, без значительного положительного эффекта. В связи с отсутствием результата от проводимого лечения пациент 30.11.24 г. самостоятельно обратился в приемный покой Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, по тяжести состояния был госпитализирован в палату интенсивной терапии. На момент госпитализации сохранялись субфебрильная температура, проявления дыхательной недостаточности, продуктивный кашель.

Из анамнеза жизни известно, что пациент более 10 лет находился под наблюдением эндокринолога с диагнозом «сахарный диабет 2 типа», медикаментозную терапию не получал. Привержен к диете. Более 15 лет был на контроле у кардиолога по поводу артериальной гипертензии (артериальное давление (АД) – до 180/110 мм рт. ст.). Получал базисную терапию.

Объективный осмотр при поступлении в стационар: общее состояние тяжелое за счет выраженной дыхательной недостаточности, легочно-воспалительного синдрома, гипергликемии, сознание ясное, пациент ориентирован в пространстве и времени, аппетит снижен в течение недели, телосложение правильное, нормостеническое, рост – 175, вес – 83 (индекс массы тела – 27,1). При физикальном обследовании: кожные покровы чистые, обычной окраски, отмечаются спонтанные постинфекционные гематомы по передней брюшной стенке, на обеих руках, в поясничной области, температура тела – 36,6 ºС, склеры обычной окраски, при осмотре полости рта – гиперемия и высыпания по задней стенке глотки гнойного характера, лимфатические узлы в норме. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, патологические шумы не определяются. Пульс – 125 в минуту, АД – 100/70 мм рт. ст. Аускультативно над легочными полями с обеих сторон ослабленное везикулярное дыхание, сухие и влажные разнокалиберные хрипы. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. Сатурация – 86%.

Лабораторные исследования. В клиническом анализе крови: лейкоциты – 16,7x10^9/л, лимфоциты – 3%; эритроциты – 4,2x10^{12}/л; гемоглобин – 115 г/л; тромбоциты – 514x10^9/л. В биохимических анализах сыворотки крови: глюкоза – 19 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 76 ед/л (2-40); аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 58 ед/л (2-35); общий белок – 63 г/л (65-85); общий билирубин – 23 мкмоль/л (5-21); мочевина – 12 ммоль/л; креатинин – 89 мкмоль/л; С-реактивный белок (СРБ) – 166 мг/дл. Динамика лабораторных показателей в течение госпитализации представлена на рисунке 1.

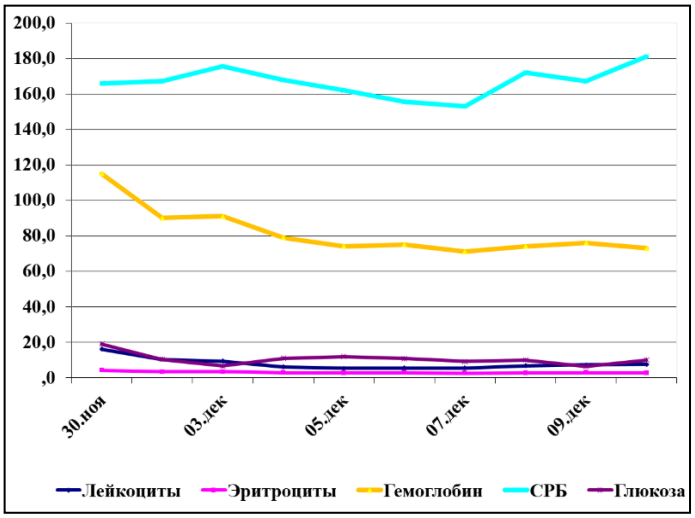


Рис. 1. Динамика показателей крови в первую неделю госпитализации.

Была выполнена КТ ОГК: в 1/2-, 3- сегментах левого легкого определяются множественные кистозные полости за счет деструкции легочной паренхимы в сочетании с фиброзными изменениями, участками «матового стекла». Также во 2-сегменте правого легкого на фоне консолидации легочной паренхимы визуализируется деструктивная полость с толстыми стенками и перифокальным воспалением по типу «матового стекла». При сравнении с предыдущим КТ разнонаправленная динамика: уменьшение зоны инфильтрации легочной паренхимы в левом легком, а также частичное разрешение зоны консолидации в 4 сегменте правого легкого и уменьшение объема плеврального выпота слева. Однако наблюдается появление множественных очагов уплотнения в паренхиме обоих легких по типу «матового стекла» и участков консолидации, вероятно, за счет вторичной (грибковой?) инфекции (Рис. 2).

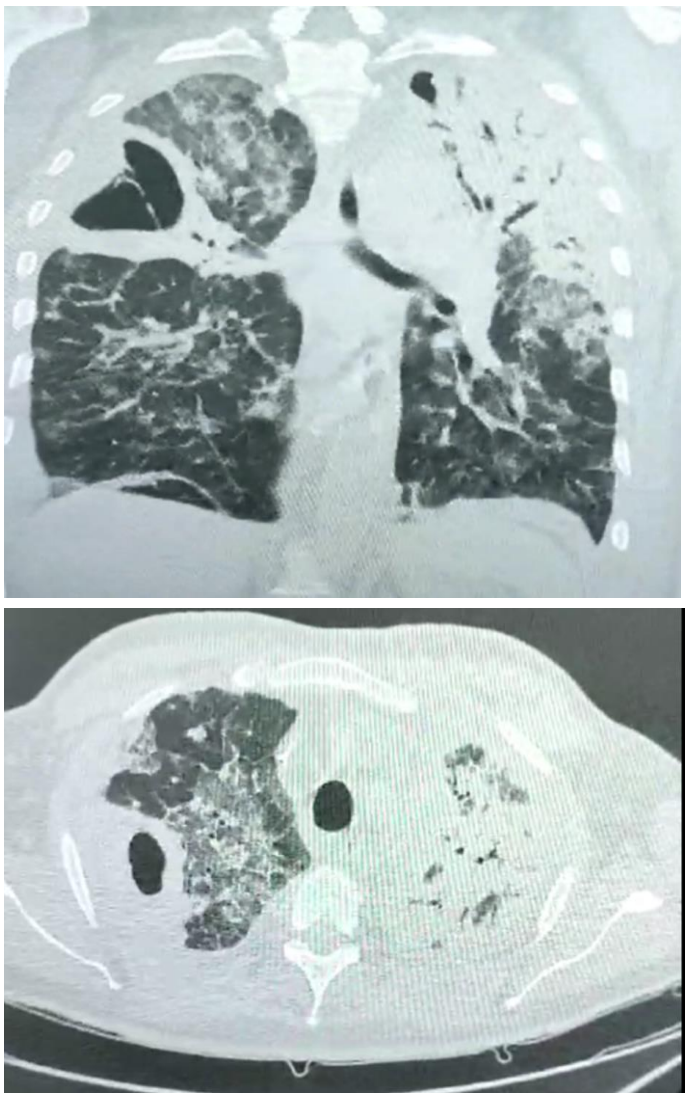


Рис. 2. КТ признаки деструктивного поражения легких с подозрением на грибковую инфекцию при поступлении.

Лечение было направлено на коррекцию водно-электролитных и метаболических изменений. Проведены инфузионная терапия с применением сбалансированного раствора с донатором резервной щелочности, инсулинотерапия, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, коррекция антибактериальной терапии (ванкомицин – 15 мг/кг сутки, меропенем – 6 г в сутки). С первых дней госпитализации пациент находился на респираторной поддержке High flow (30-35 л/мин), FiO2 – 80-85%. На этих параметрах сатурация кислорода в покое составляла 92-94%.

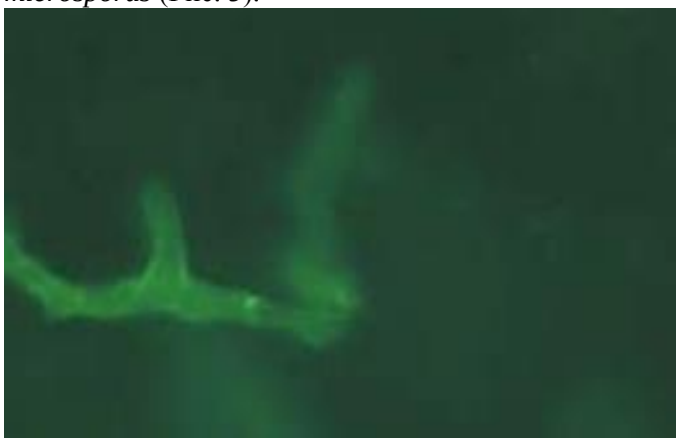
После получения результатов КТ ОГК, свидетельствующих о возможном микотическом поражении легких, до получения данных микологического обследования была инициирована эмпирическая антифунгальная терапия вориконазолом – 500 мг 2 раза в день 1 сутки, далее – по 300 мг 2 раза в сутки. Выполнена фибробронхоскопия. При микроскопии бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявлен мицелий, сходный с грибами рода *Aspergillus*. В соответствии с клиниче-

ской картиной, рентгенологической динамикой, выделением микромицетов из БАЛ выставлен диагноз «инвазивный аспергиллез легких», лечение вориконазолом было продолжено.

Учитывая тяжелое клиническое течение заболевания и наличие декомпенсированного сахарного диабета, сохранялась настороженность в отношении мукормикоза. В связи с этим на следующие сутки была инициирована телемедицинская консультация со специалистами из НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (Референс-центр Минздрава России, функционирующий на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России). Рекомендовано: заменить вориконазол на изавуконазол – 200 мг каждые 8 часов в 1-е и 2-ые сутки, затем – 200 мг в сутки; провести повторное исследование БАЛ, включающее определение антигена грибов *Aspergillus* (тест на галактоманнан) в БАЛ, микроскопию (с окраской калькофлуором), посев БАЛ на грибы, посев БАЛ на бактериальную микробиоту с определением чувствительности на антибиотики, исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) БАЛ на вирусы, туберкулез и посевы крови в динамике (с учетом нарастания маркеров генерализованного воспаления); КТ легких в динамике; КТ околоносовых пазух и ЦНС; МРТ органов брюшной полости.

Согласно рекомендациям, было выполнено повторное исследование БАЛ и других биосубстратов. Проведена смена антимикотической терапии на изавуконазол – 200 мг каждые 8 часов (600 мг/сутки) с переходом на поддерживающую дозу на третьи сутки лечения. Продолжена антибактериальная терапия меропенемом (6 г/сутки), ванкомицином (1250 мг каждые 12 часов).

На КТ в динамике: нарастание очагово-инфильтративных изменений. При контрольном исследовании БАЛ, выполненном в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, при микроскопии калькофлуором белым обнаружены нити широкого мицелия, несептированного, сходного с мукоромицетами, при культуральном исследовании получен рост *Rhizopus microsporus* (Рис. 3).



А



Б

Рис. 3. А) Микроскопия БАЛ с калькофлуором белым (увеличение х600). Б) Рост культуры *Rhizopus microsporus* на среде Сабуро.

Через неделю проведена повторная консультация со специалистами из НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. На основании выполненного обследования диагностирован мукормикоз легких (ассоциированный с *R. microsporus)*. Рекомендовано: с учетом нарастания клинических и КТ-признаков микотической пневмонии и результатов обследования продолжить лечение с использованием комбинации липосомального амфотерицина В (в дозе 5 мг/кг/сутки) и изавуконазола (200 мг в сутки).

Через неделю, по данным КТ ОГП, на фоне комбинированной терапии отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения зон «матового стекла» (Рис. 4).



Рис. 4. КТ-признаки поражения легких в динамике.

Однако у пациента развились признаки почечной недостаточности (нарастание показателей креатинина, мочевины, гиперкалиемия), что потребовало снижения дозы липосомального амфотерицина В до 3 мг/кг/сутки и уменьшения кратности введения (через

день). Вынужденная коррекция терапии привела к повторному ухудшению (по данным КТ). В связи с этим было принято решение (на основании опубликованных исследований и международных рекомендаций) провести ингаляции раствором амфотерицина В липосомального в соответствующих разведениях. Выполнение ингаляций регулярно было затруднительно, поскольку пациент нуждался в постоянной кислородной поддержке. По настоянию родственников он был переведен для дальнейшего лечения в лечебно-реабилитационный центр г. Москвы, где была продолжена интенсивная и антимикотическая комбинированная терапия, но несмотря на это признаки полиорганной недостаточности нарастали, что повлекло за собой летальный исход через 8 недель от начала приема противогрибковых препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивные микозы легких остаются одной из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных инфекционных патологий у пациентов с выраженной иммуносупрессией, длительной терапией системными глюкокортикостероидами, сахарным диабетом [3-5, 7]. Известно, что мукормикоз – наиболее тяжело протекающая инфекция у пациентов с сахарным диабетом с летальностью 20-30% [2, 7]. При этом в случае сочетания мукормикоза и аспергиллеза летальность повышается до 62% [8]. В представленном клиническом наблюдении развитие сочетанного инвазивного аспергиллеза и мукормикоза характеризовалось агрессивным течением с быстрым прогрессированием деструктивных изменений легочной ткани и формированием полиорганной недостаточности. По данным литературы, инфекция в контексте с декомпенсированным сахарным диабетом быстро прогрессирует до дыхательной недостаточности. Однако у пациентов гематологического профиля или после трансплантации чаще проводят КТ-исследование ОГП и выявляют очаговые изменения на начальном этапе [9-12].

Особого внимания заслуживает сложность своевременной диагностики данной патологии. Клинические и рентгенологические проявления инвазивных микозов нередко неспецифичны и могут расцениваться как прогрессирование бактериальной инфекции. Появление множественных участков «матового стекла», консолидаций и полостей деструкции на фоне проводимой антибактериальной терапии и отсутствия ожидаемого эффекта должно вызывать настороженность в отношении грибковой инфекции, особенно у пациентов группы высокого риска.

Согласно литературным данным, создание параллельного диагностического режима «морфология + молекулярная биология» может быть ключом к преодолению диагностических неточностей, связанных с метаболическими нарушениями у пациентов с тяжелыми пневмониями [13]. Традиционная стратегия «лечение после постановки диагноза» может привести к потере терапевтического окна для пациентов «очень высокого риска». Для лиц высокого риска, демонстрирующих быстрое рентгенологическое прогрессирование и невосприимчивость к традиционной антимикробной терапии, оптимальная стратегия предполагает получение образцов как можно раньше для создания параллельной цепочки доказательств «микроскопия / гистология / культура плюс молекулярная диагностика». Такой подход позволяет своевременно корректировать планы лечения после идентификации возбудителя.

Существенной проблемой, затрудняющей раннюю диагностику инвазивных микозов в Республике Казахстан, является ограниченная доступность специализированной микологической диагностики, а также отсутствие крупных референсных центров, специализирующихся на диагностике инвазивных микозов. Проведение специфических исследований, включая микроскопию БАЛ с калькофлуором, определение галактоманнана, культуральное исследование и идентификацию возбудителей рода *Mucorales*, в большинстве случаев требует направления материалов в специализированные зарубежные лаборатории либо консультации международных экспертов. Это неизбежно увеличивает сроки диагностики и отсрочивает начало адекватной антимикотической терапии. В представленном случае окончательная верификация диагноза была достигнута после повторного микологического обследования, а также консультации специалистов профильного микологического центра.

Отметим, что мукормикоз отличается крайне быстрым инвазивным распространением, высокой летальностью и необходимостью максимально раннего начала специфической терапии. Первоначальное назначение вориконазола соответствовало первичному диагнозу инвазивного аспергиллеза. Однако после подтверждения мукормикоза, согласно современным международным рекомендациям, потребовалась коррекция лечения с назначением липосомального амфотерицина В и изавуконазола [1, 14]. При этом терапия инвазивных микозов представляет серьезную экономическую проблему. Современные антимикотические препараты, особенно липосомальные формы амфотерицина В и изавуконазол, являются дорогостоящими и не всегда доступны для широкого применения. Высокая стоимость лекарственных средств, необходимость длительного лечения, повторных инструментальных и лабораторных обследований, а также интенсивной респираторной поддержки существенно ограничивают возможности своевременного и полноценного лечения, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Дополнительной сложностью является выраженная токсичность терапии. Несмотря на использование липосомальной формы амфотерицина В, у наблюдаемого нами пациента развились признаки нефротоксичности с нарастанием азотемии и гиперкалиемии, что потребовало уменьшения дозы препарата и коррекции режима введения. Вынужденное снижение интенсивности антимикотической терапии, веро-

ятно, также оказало влияние на дальнейшее прогрессирование инфекционного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость высокой настороженности в отношении инвазивных грибковых инфекций у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне декомпенсированного сахарного диабета. Отдельного внимания требует развитие специализированной микологической службы, расширение возможностей современных методов диагностики и повышение доступности антимикотической терапии в Республике Казахстан. Ранняя диагностика и своевременное начало адекватного лечения имеют ключевое значение для улучшения прогноза у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., et al.* Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect. Dis. 2019; 19 (12): e405-e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3
2. *Lin E., Moua T., Limper A.H.* Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. Infection. 2017; 45: 443-448. doi.org/10.1007/s15010-017-0991-6
3. *Skiada A., Pavleas I., Drogari-Apiranthitou M.* Epidemiological trends of mucormycosis in Europe, comparison with other continents. Mycopathologia. 2024; 189 (6):100. doi:10.1007/s11046-024-00907-5
4. *Хостелиди С.Н.* Тяжелые грибковые инфекции, вызванные редкими возбудителями: дисс… на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 2023; 314 с. [Khostelidi S.N. Severe fungal infections caused by rare pathogens: doctoral dissertation (Doctor of Medical Sciences). 2023; 314 p. (In Russ.)]. EDN ONLEII.
5. *Gouzien L., Che D., Cassaing S., et al.* Epidemiology and prognostic factors of mucormycosis in France (2012-2022): a cross-sectional study nested in a prospective surveillance programme. Lancet Reg. Health Eur. 2024; 45: 101010. doi:10.1016/j.lanepe.2024.101010
6. *Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е. и др*. Особенности взаимодействия клеток иммунной системы с грибами порядка *Mucorales* (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2020; 22 (2): 3-11. [Frolova E.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.E., et al. Features of interaction of cells immune system with Mucorales (literature review). Problems in Medical Mycology. 2020; 22 (2): 3-11. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2020-2-3-11
7. *Хостелиди С.Н., Вартанян С.А., Чарушин А.О. и др.* Мукормикоз у пациентов с сахарным диабетом в России: анализ данных регистра. Журнал инфектологии. 2026; 18 (1): 5-17. [Khostelidi S.N., Vartanyan S.A., Charushin A.O., et al. Mucormycosis in patients with diabetes mellitus in Russia: registry data analysis. Journal Infectology. 2026; 18 (1): 5-17. (In Russ.)]. doi.org/10.22625/2072-6732-2026-18-1-5-17
8. *Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В. и др.* Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у онкогематологических больных. Онкогематология. 2017; 12 (4): 8-17. [Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Borzova Yu.V., et al. Combination of invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. Oncohematology. 2017; 12 (4): 8-17. (In Russ.)]. doi:10.17650/1818-8346-2017-12-4-8-17
9. *Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., at al.* Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin. Infect. Dis. 2020; 71 (6): 1367-1376. doi.org/10.1093/cid/ciz1008
10. *Ukoha C.D. Jr, Nguyen N.* Pulmonary mucormycosis: An interesting case of *Rhizopus* mucormycosis. Cureus. 2021; 13 (7): e16210. doi:10.7759/cureus.16210
11. *Navarro Vergara D.I., Barragán Pola G., Bonifaz A., et al.* Mucormicosis pulmonar en un paciente con trasplante renal y hemoptisis incoercible. Rev. Iberoam. Micol. 2017; 34 (4): 233-236. doi:10.1016/j.riam.2017.03.005
12. *He L., Chen L., Liu C.* Rapid-onset respiratory failure caused by diabetic ketoacidosis complicated with pulmonary mucormycosis: a case report and literature review. Front Med. (Lausanne). 2026; 13: 1850830. doi:10.3389/fmed.2026.1850830
13. *Miao Q., Ma Y., Wang Q., et al.* Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice. Clin. Infect. Dis. 2018; 67: S231-231. doi:10.1093/cid/ciy693
14. *Тараскина А.Е., Пчелин И.М., Игнатьева С.М. и др.* Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка *Mucorales* в соответствии с глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукормикоза (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2020; 22 (1): 3-14. [Taraskina A.E., Pchelin I.M., Ignatyeva S.M., et al. Molecular genetic methods for detection and species identification of fungal order Mucorales in accordance with the global guideline for the diagnosis and management of mucoromycosis (literature review). Problems in Medical Mycology. 2020; 22 (1): 3-14. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2020-1-3-14

Поступила в редакцию журнала 02.07.26
Принята к печати 22.09.26

DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-38-42
УДК:616-07:616.8:616.379-008.64:577.175.14

Для цитирования: *Смирнова В.А., Шевяков М.А., Баранов В.Л.* Провоспалительные цитокины как потенциальные биомаркеры ранней диагностики диабетической дистальной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 38-42. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-38-42

For citation: *Smirnova V.A., Shevyakov M.A., Baranov V.L.* Pro-inflammatory cytokines as potential biomarkers for early diagnosis of diabetic distal polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 38-42. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-38-42

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Смирнова В.А. (аспирант), Шевяков М.А. (профессор)*, Баранов В.Л. (профессор)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Диабетическая дистальная полиневропатия является одним из наиболее распространённых хронических осложнений сахарного диабета 2 типа и сопровождается прогрессирующим поражением периферических нервов. Несмотря на широкую распространённость заболевания, ранняя диагностика диабетической дистальной полиневропатии остаётся сложной клинической задачей, поскольку традиционные методы обследования чаще выявляют уже клинически выраженные формы поражения нервной системы. В последние годы большое внимание уделяется роли хронического воспаления и иммунной дисфункции в патогенезе диабетической нейропатии. Провоспалительные цитокины, в частности TNF-α, IL-6 и IL-1β, рассматриваются как потенциальные биомаркеры раннего поражения периферических нервов, поскольку участвуют в развитии оксидативного стресса, нарушении микроциркуляции, демиелинизации и аксонального повреждения нервных волокон.

В статье приведены результаты оценки использования провоспалительных цитокинов для раннего выявления диабетической дистальной полиневропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая дистальная полиневропатия, иммунная дисфункция, провоспалительные цитокины, биомаркеры ранней диагностики

PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AS POTENTIAL BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Smirnova V.A. (postgraduate student), Shevyakov M.A. (professor), Baranov V.L. (professor)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Diabetic distal polyneuropathy is one of the most common chronic complications of type 2 diabetes mellitus and is characterized by progressive damage to peripheral nerves. Despite the widespread prevalence of the disease, early diagnosis of diabetic distal polyneuropathy remains a challenging clinical task, since conventional diagnostic methods usually detect already clinically manifested forms of nervous system damage. In recent years, considerable attention has been paid to the role of chronic inflammation and immune dysfunction in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Pro-inflammatory cytokines, particularly TNF-α, IL-6, and IL-1β, are considered potential biomarkers of early peripheral nerve damage because they are involved in the development of oxidative stress, microcirculatory disorders, demyelination, and axonal injury.

The article presents the results of evaluating the use of pro-inflammatory cytokines for the early detection of diabetic distal polyneuropathy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic distal polyneuropathy, immune dysfunction, pro-inflammatory cytokines, early diagnostic biomarkers

* Контактное лицо: Шевяков Михаил Александрович,
e-mail: shevyakov@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая дистальная полиневропатия (ДДПН) является одной из ведущих причин хронического болевого синдрома, снижения качества жизни, развития синдрома диабетической стопы и нетравматических ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). В связи с ростом распространённости СД2 во всём мире увеличивается и число пациентов с диабетической дистальной полиневропатией. Согласно данным эпидемиологических исследований, признаки ДДПН выявляются у половины больных СД2 [1-3]. Несмотря на широкое распространение заболевания, высокий риск инвалидизации и снижение качества жизни пациентов, возможности патогенетической терапии остаются ограниченными [4, 5]. Ранняя диагностика ДДПН затруднительна вследствие длительного бессимптомного течения заболевания и ограниченной чувствительности традиционных методов на начальных стадиях поражения нервных волокон [1, 5]. Поэтому особую актуальность приобретают методы раннего выявления и прогнозирования развития диабетической дистальной полиневропатии, позволяющие своевременно проводить профилактические и терапевтические вмешательства.

Традиционные методы диагностики ДДПН включают оценку периферической чувствительности и диагностические шкалы скрининга невропатии [1, 6, 7]. Однако данные методы обладают ограниченной чувствительностью и нередко выявляют заболевание на стадии выраженных неврологических нарушений. В связи с этим особый интерес представляет поиск биомаркеров, способных отражать ранние стадии нейродегенерации. На сегодняшний день специфические лабораторные маркеры поражения периферических нервов при СД2 окончательно не определены. Большое внимание уделяется роли хронического системного низкоинтенсивного воспаления и иммунной дисфункции при сахарном диабете, включая поражение периферической нервной системы [4, 5, 8]. Основные медиаторы воспаления, в частности TNF-α, IL-1β и IL-6, рассматривают как ключевые нейротоксичные цитокины и потенциальные маркеры раннего поражения периферической нервной системы [7, 9].

Провоспалительные цитокины участвуют в развитии хронического нейровоспаления, активации оксидативного стресса и повреждении периферических нервных волокон. Повышение уровней TNF-α, IL-1β и IL-6 способствует нарушению функции шванновских клеток, демиелинизации и аксональному повреждению, что может играть важную роль в развитии ДДПН [5,8].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных воспалительным механизмам развития ДДПН, диагностическая значимость провоспалительных цитокинов при ранних стадиях поражения периферических нервов остается недостаточно изученной. В ряде современных публикаций продемонстрировано повышение уровней TNF-α, IL-6 и IL-1β у пациентов с диабетической дистальной полиневропатией, что позволяет рассматривать данные цитокины в качестве потенциальных биомаркеров раннего поражения периферической нервной системы.

Так, в работе Huang S. и соавторов у лиц с ДДПН уровни IL-1β и IL-6 были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без невропатии и контрольной группой [10]. Авторы также выявили независимую ассоциацию уровня IL-1β с выраженностью полиневропатии [10]. Herder C. с коллегами отмечено, что повышенные уровни IL-6 и TNF-α ассоциированы с развитием и прогрессированием диабетической дистальной полиневропатии [11].

Вместе с тем, в литературе встречаются результаты исследований, которые не позволяют рассматривать провоспалительные цитокины как потенциальные маркеры раннего поражения периферической нервной системы у больных СД2 с ДДПН. По данным Sher E.K. и соавторов, повышение уровней IL-1β и IL-6 не сопровождалось выявлением статистически значимой связи с выраженностью невропатических нарушений [12]. В исследовании Magrinelli F. с сотрудниками ассоциация между уровнями провоспалительных цитокинов и выраженностью диабетической полиневропатии не достигала статистической значимости, что может свидетельствовать об ограниченной специфичности воспалительных маркеров в диагностике ДДПН [13].

В связи с этим актуальным представляется дальнейшее изучение провоспалительных цитокинов как потенциальных биомаркеров ранней диагностики диабетической дистальной полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Цель исследования: оценить потенциальную диагностическую значимость провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-6 при раннем выявлении диабетической дистальной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное на клинических базах ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, включили 66 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с длительностью анамнеза не более 1 года; отбор осуществляли на основании современных диагностических критериев СД. Все обследованные подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: наличие сахарного диабета 1 типа, нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак; беременность, периферi-

ческие невропатии недиабетического генеза, заболевания центральной нервной системы, аутоиммунные, токсические, воспалительные, наследственные, а также тяжелая сопутствующая соматическая патология, способная повлиять на результаты исследования.

У всех пациентов осуществляли сбор жалоб, анамнеза, выполняли физикальное и антропометрическое обследование. Лабораторные показатели включали определение уровня препрандиального и постпрандиального уровня глюкозы, гликированного гемоглобина. Диагностику ДДПН проводили с помощью оценки периферической чувствительности и выраженности признаков невропатии с использованием шкал (MNSI, NSS, DN4). Уровни провоспалительных цитокинов устанавливали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов «High Sensitive ELISA Kit» («Cloud-Clone», Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию цитокинов определяли в плазме венозной крови и выражали в пг/мл.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с применением программ «SPSS for Windows 26.0». Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), а показатели с ненормальным распределением – в виде медианы и межквартильного интервала. Для сравнения антропометрических и биохимических показателей между группами использовали t-критерий Стьюдента или непараметрические методы. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентных соотношений; для их анализа применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значении $p<0,05$.

Данное исследование одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России протокол №10 от 11.10.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из результатов клинического обследования, из общей когорты пациентов были сформированы две группы наблюдения: в основную группу включили 37 человек с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденной диабетической дистальной полиневропатией, в группу сравнения – 29 больных СД2 без ДДПН. Контрольная группа состояла из 22 здоровых лиц без нарушения углеводного обмена и невропатий различного генеза. По результатам оценки клинических симптомов, наиболее частыми жалобами пациентов были: зябкость и онемение нижних конечностей; чувство покалывания, жжения в стопах; судороги в мышцах голеней и стоп. Основные клинико-лабораторные характеристики обследованных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики обследованных групп

Показатели	СД2+ДДПН (n=37)	СД2 (n=29)	Контрольная группа (n=22)	P-value
Пол женщины/ мужчины (n/%)	23 (62,2%) / 14 (37,8%)	18 (62,1%) / 11(37,9%)	17 (77,3%) / 5 (22,7%)	0,308
Возраст, лет (M±SD)	49,9±9,4	48,5±8,2	46,1±9,08	0,176
ИМТ, кг/м^2 (M±SD)	31,5±5,9	30,1±5,1	29,72±5,36	0,401
Препрандиальная глюкоза, ммоль/л(M±SD)	8,21±2,04	7,54±1,68	4,98±0,49	<0,001*
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л(M±SD)	8,39±3,11	7,51±2,32	3,10±2,88	<0,001*
HbA1c,% (M±SD)	8,23±1,84	7,58±1,42	4,52±1,33	<0,001*

Примечание: * – p<0,05; ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин.

Статистически значимых различий между группами пациентов с СД2 без ДДПН и СД2 с ДДПН по полу, возрасту и индексу массы тела не выявлено (p>0,05), что свидетельствует о сопоставимости исследуемых групп по основным демографическим показателям. При сравнении показателей углеводного обмена у больных СД2, независимо от наличия ДДПН, отмечены статистически значимо более высокие уровни препрандиальной и постпрандиальной глюкозы, а также HbA1c относительно контрольной группы (p<0,001).

У лиц с СД2 и ДДПН зарегистрирована тенденция к более высоким значениям гликемии и HbA1c в сопоставлении с пациентами без ДДПН, однако данные различия не достигали статистической значимости (p>0,05).

Таким образом, сформированные группы были сопоставимы по основным антропометрическим и демографическим характеристикам, тогда как различия показателей углеводного обмена определялись наличием сахарного диабета 2 типа.

При анализе уровней провоспалительных цитокинов обнаружено статистически значимое повышение концентраций TNF-α, IL-6 и IL-1β у больных СД2 по сравнению с контрольной группой (p<0,001). Наиболее высокие значения исследуемых цитокинов наблюдали у лиц с СД2 и ДДПН. При этом статистически значимых различий между группами пациентов с СД2 без ДДПН и СД2+ДДПН не выявлено (p>0,05). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

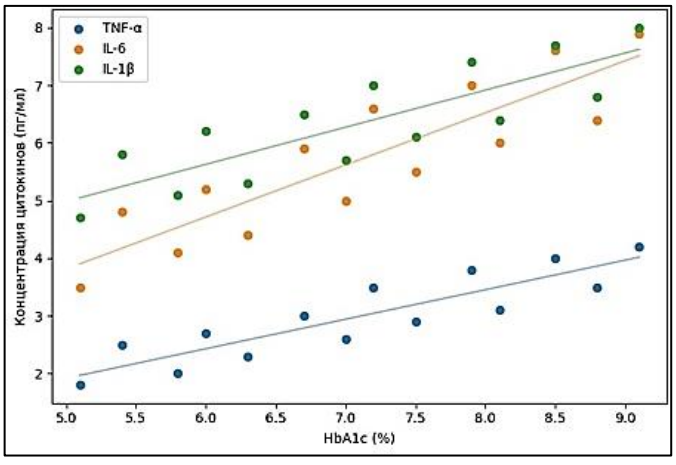
Сравнительная характеристика уровней провоспалительных цитокинов в исследуемых группах

Показатель	СД 2+ДДПН (n=37)	СД 2 без ДДПН (n=29)	Контрольная группа (n=22)	P-value
TNF-α, пг/мл Me [Q1;Q3]	3,14 [2,12; 4,27]	2,63 [1,94; 3,81]	1,72 [1,58; 2,10]	0,284* < 0,001** < 0,001***
IL-6, пг/мл Me [Q1;Q3]	6,42 [4,98; 8,31]	5,76 [4,21; 7,44]	3,58 [3,18; 4,26]	0,193* < 0,001** < 0,001***
IL-1β, пг/мл Me [Q1;Q3]	7,16 [5,68; 9,42]	6,47 [5,12; 8,31]	4,92 [4,70; 5,84]	0,247* < 0,001** < 0,001***

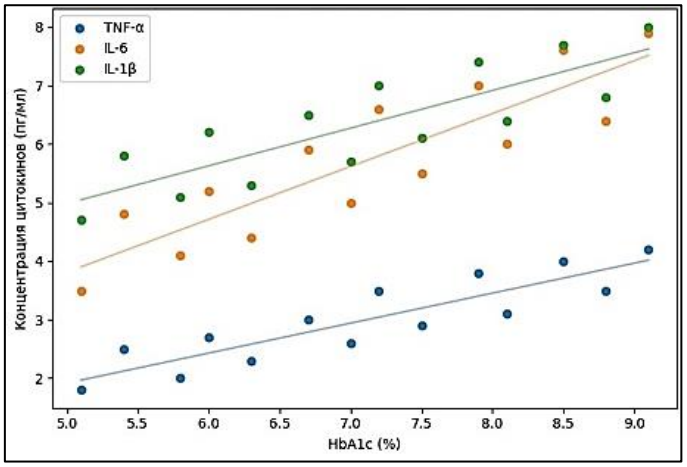
Примечание: * – p<0,05; p* – уровень статистической значимости различий между группами СД2+ДДПН и СД2 без ДДПН; p** – уровень статистической значимости различий между группами СД2+ДДПН и контрольной группой; p*** – уровень статистической значимости различий между группами СД2 без ДДПН и контрольной группой.

Полученные данные подтверждают представления о наличии хронического системного воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Отсутствие статистически значимых различий между группами СД2 и СД2+ДДПН, вероятно, свидетельствует о недостаточной специфичности исследуемых провоспалительных цитокинов в отношении диагностики диабетической дистальной полиневропатии.

При проведении корреляционного анализа в группах с СД2 и СД2+ДДПН обнаружена положительная связь между уровнями провоспалительных цитокинов и показателями углеводного обмена. Уровень TNF-α и IL-6 положительно коррелировал с уровнем HbA1c (r_s=0,46; p=0,004) и (r_s=0,42; p=0,008), а также с концентрацией глюкозы плазмы натощак (r_s=0,40; p=0,013) и (r_s=0,37; p=0,021). При анализе уровня IL-1β отмечена умеренная положительная корреляционная связь с показателями углеводного обмена, однако статистическая значимость была менее выраженной: для HbA1c – (r_s=0,29; p=0,047), для препрандиальной глюкозы – (r_s=0,26; p=0,061). Данные представлены на рисунке.



А



Б

Рис. 1. А) Корреляционная связь HbA1c с уровнями провоспалительных цитокинов. Б) Корреляционная связь препрандиальной глюкозы с уровнями провоспалительных цитокинов.

Полученные результаты свидетельствуют о возможной взаимосвязи хронического системного воспаления с нарушением углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа. Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшой объем выборки и одноцентровый дизайн.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выявлен достоверно более высокий уровень основных медиаторов воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Следует полагать, что статистически значимое повышение концентраций TNF-α, IL-6 и IL-1β у больных СД2 по сравнению с контрольной группой подтверждает положение об участии иммуновоспалительных механизмов в патогенезе диабетических осложнений.

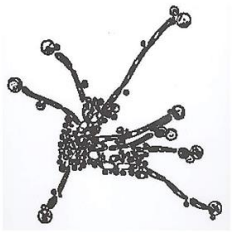
Необходимо отметить, что максимальные значения провоспалительных цитокинов зарегистрированы у пациентов с СД2 с ДДПН, однако статистически значимых различий уровней TNF-α, IL-6 и IL-1β между группами обследованных лиц с СД2 и больными СД2 с ДДПН обнаружить не удалось.

Полученные данные свидетельствуют, что исследуемые провоспалительные цитокины отражают наличие хронического системного воспаления, характерного для сахарного диабета 2 типа, однако могут обладать ограниченной специфичностью в отношении диагностики диабетической дистальной полиневропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р.* Сахарный диабет 2 типа и его осложнения. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021; 368 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 368 p. (In Russ.)].
2. *Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al.* Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017; 40 (1): 136-154. doi:10.2337/dc16-2042
3. *Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др.* Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 4-13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Therapeutic Archive. 2019; 91 (10): 4-13. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.10.00036
4. *Sloan G., Selvarajah D., Tesfaye S.* Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. Nat. Rev. Endocrinol. 2021; 17 (7): 400-420. doi: 10.1038/s41574-021-00496-z
5. *Zhu J., Yan W., Xu Y.* Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2024; 14: 1265372. doi: 10.3389/fendo.2023.1265372
6. *Feldman E.L, Callaghan B.C., Pop-Busui R., et al.* Diabetic neuropathy. Nat. Rev. Dis. Primers. 2019; 5 (1): 41. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9
7. *Bönhof G.J., Herder C., Strom A., et al.* Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. Endocr. Rev. 2019; 40 (1):153-192. doi:10.1210/er.2018-00107
8. *Nashtahosseini Z., Eslami M., Paraandavaji E., et al.* Cytokine signaling in diabetic neuropathy: a key player in peripheral nerve damage. Biomedicines. 2025; 13 (3): 589. doi:10.3390/biomedicines13030589
9. *Stoian A.P., Mitrofan G., Colceag F., et al*. Update on biomarkers of chronic inflammatory processes in diabetic peripheral neuropathy. Front. Med. (Lausanne). 2024; 11: 1459752. doi:10.3389/fmed.2024.1459752
10. *Huang S., Lan Y., Zheng C., et al.* Association between low-grade inflammation and distal sensorimotor polyneuropathy in type 2 diabetes: a cross-sectional study. BMC Neurol. 2025; 25 (1): 378. doi:10.1186/s12883-025-04379-y
11. *Herder C., Kannenberg J.M., Huth C., et al.* Proinflammatory cytokines predict the incidence and progression of distal sensorimotor polyneuropathy: KORA F4/FF4 study. Diabetes Care. 2017; 40 (4): 569-576. doi:10.2337/dc16-2322
12. *Sher E.K., Catic J., Basic-Kes V., et al.* Effect of diabetic neuropathy on reparative ability and inflammatory cytokine levels in type 2 diabetes mellitus patients. Mol. Cell Biochem. 2023; 478 (9): 2153-2164. doi:10.1007/s12033-023-00813-z
13. *Magrinelli F., Briani C., Romano M., et al*. The association between serum cytokines and damage to large and small nerve fibers in diabetic peripheral neuropathy. J. Diabetes Res. 2015; 2015: 547834. doi: 10.1155/2015/547834

Поступила в редакцию журнала 05.06.26
Принята к печати 02.10.26



DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-43-47
УДК: 616-002.72: 616-08

Для цитирования: *Корнишева В.Г., Арифуллина К.К., Пономарева О.К., Белкина Е.А., Аничков Н.Н.* Лечение гидроксихлорохином диссеминированной кольцевидной гранулемы у пациентки 68 лет. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 43-47. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-43-47

For citation: *Kornisheva V.G., Arifullina K.K., Ponomareva O.K., Belkina E.A., Anichkov N.N.* Hydroxychloroquine treatment of disseminated granuloma annulare in a 68-year-old female patient. Difficulties in diagnosis. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 43-47. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-43-47

ЛЕЧЕНИЕ ГИДРОКСИХЛОРОХИНОМ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ КОЛЬЦЕВИДНОЙ ГРАНУЛЕМЫ У ПАЦИЕНТКИ 68 ЛЕТ

[1,2]Корнишева В.Г. (профессор, дерматовенеролог)*, [2]Арифуллина К.К. (клин. ординатор), [2]Пономарева О.К. (зав. отд.), [2]Белкина Е.А. (дерматовенеролог), [2]Аничков Н.Н. (дерматовенеролог)

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии); [2]Городской клинический специализированный центр дерматовенерологии, Санкт-Петербург, Россия

Кольцевидная гранулема (КГ) – хронический гранулематозный дерматоз неясной этиологии, характеризующийся очаговым некробиозом коллагена и палисадообразным расположением гистиоцитов. Диссеминированная форма заболевания встречается примерно в 15% случаев, чаще – у лиц старше 50 лет, отличается торпидностью к терапии и требует дифференциальной диагностики с другими гранулематозами.

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 68 лет с диссеминированной формой КГ, резистентной к наружной терапии, у которой диагностические трудности были преодолены с помощью повторного гистологического исследования. На фоне лечения дапсоном развился лекарственный гепатит, что потребовало отмены препарата. Выявлен повышенный титр антинуклеарного фактора (АНФ) – 1:320. Назначение гидроксихлорохина позволило достичь клинического выздоровления.

Описанный случай демонстрирует важность гистологической верификации, мониторинга безопасности системной терапии и персонализированного подхода к лечению.

Ключевые слова: кольцевидная гранулема, диссеминированная форма кольцевидной гранулемы, дапсон, гидроксихлорохин, антинуклеарный фактор (АНФ)

* Контактное лицо: Коринишева Вера Гавриловна,
e-mail: v.g.kornisheva@gmail.com

HYDROXYCHLOROQUINE TREATMENT OF DISSEMINATED GRANULOMA ANNULARE IN A 68-YEAR-OLD FEMALE PATIENT

[1,2]Kornisheva V.G. (professor, dermatovenereologist), [2]Arifullina K.K. (clinical resident), [2]Ponomareva O.K. (head of the clinical department), [2]Belkina E.A. (dermatovenereologist), [2]Anichkov N.N. (dermatovenereologist)

[1]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenereology); [2]City Clinical Specialized Center of Dermatovenereology, St. Petersburg, Russia

Granuloma annulare (GA) is a chronic granulomatous dermatosis of unknown etiology, characterized by focal collagen necrobiosis and a palisade arrangement of histiocytes. The disseminated form of the disease occurs in approximately 15% of cases, most often in individuals over 50 years of age. It is characterized by sluggishness in response to therapy and requires differential diagnosis with other granulomatosis.

This article presents a clinical case of a 68-year-old female patient with disseminated form of GA, resistant to topical therapy. Diagnostic difficulties were overcome with a repeat histological examination. Drug-induced hepatitis developed during dapsone therapy, necessitating discontinuation of the drug. An elevated antinuclear factor (ANF) titer of 1:320 was detected. Hydroxychloroquine treatment resulted in clinical recovery.

This clinical case demonstrates the importance of histological verification, safety monitoring of systemic therapy, and a personalized approach to treatment.

Key words: granuloma annulare, disseminated form of granuloma annulare, dapsone, hydroxychloroquine, antinuclear factor (ANF)

ВВЕДЕНИЕ

Кольцевидная гранулема (КГ) – доброкачественный хронический гранулематозный дерматоз, который впервые описан доктором К. Фоксом в 1895 г. В 1902 г. заболевание получило название «кольцевидная гранулема» [1]. КГ характеризуется образованием кольцевидно расположенных папул и типичной гистологической картиной очагового некробиоза коллагена с палисадообразным или интерстициальным расположением гистиоцитов, наличием эластофагоцитоза и составом инфильтрата [2]. Несмотря на распространенность, этиология КГ остается неизвестной; обсуждается роль инфекционных, эндокринных, иммунных факторов и травмы.

В патогенезе кольцевидной гранулемы основное место отводят реакциям гиперчувствительности замедленного типа, а также экспрессии фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-2, интерлейкина-18 [1]. В биоптатах поражённой кожи констатированы различия в экспрессии генов, участвующих в регуляции врождённого иммунитета, Th1 и Th2 лимфоцитов, янус-киназ [2].

Диссеминированная (генерализованная) форма КГ составляет около 15% случаев, преимущественно поражает лиц старше 50 лет и отличается резистентностью к терапии [3, 4]. Для нее характерны множественные (часто – симметричные) высыпания (папулы, узлы, бляшки) на туловище и конечностях с тенденцией к слиянию и сетчатому рисунку, при этом классическая кольцевидная форма элементов может отсутствовать [1, 3, 4]. Диагноз подтверждается гистологически, особенно в сложных случаях, требующих дифференциации с саркоидозом, некробиозом липоидным и другими гранулематозами.

В лечении диссеминированных форм используют топические кортикостероиды, ПУВА-терапию, системные препараты (дапсон, гидроксихлорохин, изотретиноин, ретиноиды). В отдельных публикациях также описано успешное применение комбинированной терапии, включающей дальнюю длинноволновую ультрафиолетовую терапию (УФА-1) и низкоинтенсивное лазерное излучение [1-5].

Представляем клинический случай диссеминированной кольцевидной гранулемы.

Описание клинического случая.

Пациентка: Г., 68 лет. Основной диагноз: диссеминированная кольцевидная гранулема (ДКГ). Сопутствующая патология: дискинезия желчевыводящих путей, жировой гепатоз, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, гиперлипидемия. Считает себя больной с середины 2022 г., когда впервые отметила высыпания на коже тыла стоп. В течение 2022-2023 гг. обращалась к дерматологам, диагностирован «дерматит неуточненный». Проводимая терапия была неэффективна. В 2023 г. после инсоляции процесс распространился на кожу голеней и туловища. В марте 2024 г. при гистологическом исследовании биоптата кожи был впервые получен результат, расцененный как «саркоидоз кожи». Пациентка была обследована фтизиатром, офтальмологом; данных за активный туберкулезный или системный саркоидоз не выявлено. В мае 2024 г. находившейся на стационарном лечении пациентке была выполнена повторная биопсия кожи. Гистопатологическое исследование показало наличие центрального некробиотического коллагена, окруженного дермальным гистиоцитарным инфильтратом, расположенным в виде палисада, с отложением муцина, что указывало на кольцевидную гранулему (Рис.1).

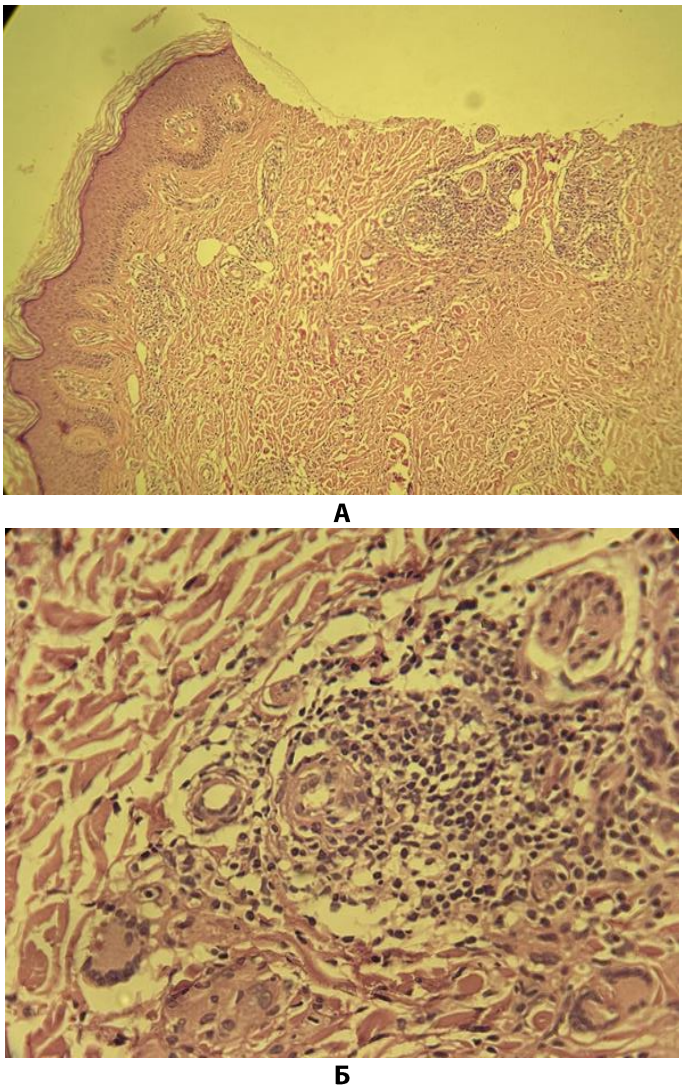


Рис. 1. Кольцевидная гранулема. Гистологическое исследование биоптата кожи: А – эпидермис с неравномерно выраженным акантозом, гиперкератозом, реактивной гиперплазией. В верхних слоях дермы множественные телеангиэктазии. Б – в сетчатом слое множественные очаги дезорганизации волокон, некробиоза с лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией, гигантскими многоядерными клетками. Окраска гематоксилином и эозином.

По поводу ДКГ пациентке назначена терапия топическими стероидами и антигистаминными средствами с временным улучшением.

Осенью 2024 г. кожный процесс стал носить распространенный характер. В январе 2025 г. проведена повторная госпитализация.

Локальный статус: кожный процесс – распространенный, с симметричным расположением на коже голеней, бедер, тыле стоп, груди, живота множественных сливающихся воспалительных пятен кольцевидной формы диаметром от 2 до 10 см, ярко-розового цвета, по периферии которых имелись плотные, гладкие полушаровидные папулы, а также умеренно инфильтрированные папулы, бляшки округлой формы, диаметром 4-8 см (Рис. 2). Слизистые оболочки, ногти не поражены. Периферические лимфоузлы не увеличены.



Рис 2. Пациентка с диссеминированной кольцевидной гранулемой перед назначением гидроксихлорохина.

При обследовании в общеклинических анализах патологии не выявлено, кроме повышения уровня холестерина в биохимическом анализе крови. Проведение дезинтоксикационной, десенсибилизирующей, сосудистой терапии и курса УФБ-фототерапии было неэффективным, в связи с чем назначен курс дапсона по 50 мг 2 раза в день. Прогрессирование кожного процесса было приостановлено, и пациентка выписана с улучшением. Рекомендовано продолжить прием дапсона по схеме (5 дней / 2 дня перерыва) и наружно – 0,1% крем мометазона фуроата под контролем биохимического анализа крови.

Через месяц после выписки из стационара при контрольном биохимическом исследовании крови обнаружено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза. Дапсон отменен. Назначен курс адеметионина – гепатопротектора с холеретическим и холекинетическое действием. Спустя 1,5 месяца показатели АЛТ и АСТ нормализовались. На коже вновь стали появляться свежие папулезные высыпания, прежние высыпания увеличились в диаметре. При исследовании крови на антинуклеарный фактор (АНФ) наблюдали его повышение – 1:320. После консультации офтальмолога пациентке назначен гидроксихлорохин по 200 мг 2 раза в день. На фоне приема гидроксихлорохина в течение 5 месяцев высыпания разрешились, оставив после себя пигментацию (Рис. 3). Стойкое клиническое выздоровление отмечено в течение последующего года диспансерного наблюдения.



Рис. 3. Пациентка через 5 месяцев терапии гидроксихлорохином. Высыпания разрешились, оставив после себя пигментацию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности, возникающие при ведении пациентов с диссеминированной кольцевидной гранулемой. Первое гистологическое исследование было расценено как саркоидоз кожи, что привело к необходимости повторной биопсии и клинико-морфологиче-

ского сопоставления. Это подчеркивает важность повторных гистологических исследований в сомнительных случаях, особенно при отсутствии типичных кольцевидных элементов и распространенном характере высыпаний [6-8]. Дифференциальная диагностика кольцевидной гранулемы зависит от клинического варианта. Изолированные кольцевидные поражения следует дифференцировать с микозом гладкой кожи, саркоидозом, кольцевидной формой красного плоского лишая и кольцевидной центробежной эритемой. Микоз гладкой кожи характеризуется кольцевидными эритемато-сквамозными очагами и подтверждается обнаружением мицелия при микроскопии кожных чешуек с гидроксидом калия. Саркоидоз проявляется в виде папул телесного цвета и кольцевидных бляшек с характерными признаками при патологическом исследовании, кольцевидный красный плоский лишай – фиолетовыми зудящими папулами. У нашей пациентки зуд отсутствовал [4]. Известно, что в 75% случаев очаги КГ спонтанно могут регрессировать в течение 2 лет. В представленном нами клиническом наблюдении в течение более 3 лет дерматоз медленно прогрессировал и распространялся по коже туловища и конечностей. Проводимая наружная терапия была неэффективна.

Лечение генерализованных и резистентных форм КГ бывает сложным и неудовлетворительным, с переменным успехом применяются дапсон, клофазимин, противомалярийные препараты, циклоспорин, фототерапия [1-5]. Первой линией для лечения генерализованной КГ является фототерапия, однако назначение пациентке узкополосной УФБ кожный процесс не остановило. При рефрактерном течении дерматоза рекомендуется назначение метотрексата, дапсона, изотретиноина [9]. В связи с резистентностью к проводимой терапии больной назначен курс дапсона. Прогрессирование кожного процесса было приостановлено, но дапсон спровоцировал лекарственно-индуцированное поражение печени. Холестатическое поражение, обусловленное дапсоном и его N-гидроксилированными метаболитами, препятствует оттоку желчи и способствует окислительному стрессу и некрозу печени, что в свою очередь приводит к гемолизу, вызывающему гепатит из-за перегрузки печени железом [10]. Таким образом, у данной пациентки с жировым гепатозом и гиперлипидемией дапсон оказал гепатотоксическое действие. После нормализации биохимических показателей на коже конечностей стали появляться новые папулезные высыпания. Для решения вопроса о дальнейшем лечении при исследовании крови выявлен повышенный уровень АНФ, и пациентке назначен курс гидроксихлорохина, который привел к клиническому выздоровлению.

Хотя хлорохин, гидроксихлорохин были разработаны для лечения малярии, уже более 50 лет эти средства используют в терапии кожных заболеваний. Гидроксихлорохин является препаратом первой линии при рефрактерном течении генерализованной формы кольцевидной гранулемы [9]. Современные исследования расширили наше понимание фармакологических механизмов действия антималярийных препаратов, включающих ингибирование эндосомальной передачи сигналов через толл-подобные рецепторы (TLR), ограничивающее активацию В-клеток и дендритных клеток. Их активация необходима для экспрессии генов, регулируемых интерфероном, и продукции фактора некроза опухоли альфа, которые являются ключевыми в клеточно-опосредованном воспалительном ответе. Этот механизм действия может также объяснить благоприятное воздействие этих препаратов при Т-клеточно-опосредованных дерматозах, таких как красный плоский лишай, гранулематозные дерматозы (саркоидоз) и кольцевидная гранулема. Поэтому противомалярийные средства могут рассматриваться как эффективный вариант лечения КГ, если местная терапия неэффективна [9, 11].

Особенностью представленного клинического случая является наличие указаний в анамнезе на прогрессирование заболевания после пребывания на солнце, когда кожный процесс стал носить распространенный характер, а также отсутствие клинического эффекта от курса фототерапии и наличие повышенного уровня АНФ. С момента начала терапии гидроксихлорохином перестали появляться свежие высыпания, и пошел регресс имеющихся кольцевидных бляшек. Уровень АНФ нормализовался. Биохимические показатели сыворотки крови были в пределах нормы.

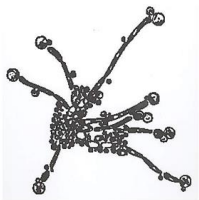
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлен успешный опыт лечения гидроксихлорохином больной с диссеминированной формой кольцевидной гранулемы. Индивидуальный подход, основанный на оценке анамнеза, клинической картины, данных гистологии, сопутствующей патологии и профиля безопасности лекарств, позволил добиться клинического выздоровления. Перед применением гидроксихлорохина следует назначать пациентам базовое офтальмологическое обследование, проведение скрининга на наличие в анамнезе кардиомиопатии или тяжелой сердечной недостаточности и в течение лечения рекомендовать периодический скрининговый осмотр сетчатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И. и др.* Комбинированная терапия диссеминированной формы кольцевидной гранулемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 34-44. [Karamova A.E., Znamenskaya L.F., Svishchenko S.I., et al. Combination treatment of disseminated granuloma annulare. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (1): 34-44. (In Russ.)]. doi.org/10.25208/vdv549-2020-96-1-34-44
2. *Пахалаге Ч.А., Смирнова И.О., Пташникова П.Д.* Кольцевидная гранулёма: современные представления о патогенезе и патогенетически обоснованная терапия (обзор литературы). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2025; 28 (1): 27-40. [Pahalage C.A., Smirnova I.O., Ptashnikova P.D. Granuloma annulare: modern concepts of pathogenesis and pathogenetically based therapy (literature review). Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2025; 28 (1): 27-40 (In Russ.)]. doi: 10.17816/dv637126
3. *Заславский Д.В., Скрек С.В., Мора Г. и др.* Успешное лечение генерализованной кольцевидной гранулемы адалимумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023; 99 (4): 143-148. [Zaslavsky D.V., Skrek S.V., Mora G., et al. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with adalimumab. Vestnik dermatologii i venerologii. 2023; 99 (4): 136-142. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1368
4. *Lobo C., Kaimal S.* Generalized granuloma annulare. CMAJ. 2024; 196: E1013. doi: 10.1503/cmaj.231728
5. *Chen A., Truong A.K., Worswick S.* The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. Int. J. Dermatol. 2019; 58 (5): 622-626. doi: 10.1111/ijd.14350
6. *Корнишева В.Г., Раводин Р.А., Авдеенко Ю.Л.* Редкий случай саркоидной гранулематозной реакции кожи, инициированной красным вином. Проблемы медицинской микологии. 2020; 22 (1): 22-27. [Kornisheva V.G., Ravodin R.A., Avdeenko Y.L., et al. Rare case of sarcoid granulomatous reaction of the skin initiated by red wine. Problems in Medical Mycology. 2020; 22 (1): 22-27.(In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2020-1-43-47
7. *Fayyazi A., Schweyer S., Eichmeyer B., et al.* Expression of IFNgamma, coexpression of TNFalpha and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. Arch. Dermatol. Res. 2000; 292 (8): 384-90. doi: 10.1007/s004030000150
8. *Hayat Z.G.* Clinical and histopathological characteristics of granuloma annulare: Significance of giant cells and systemic inflammatory markers. Diagnostics (Basel). 2026; 16 (1): 117. doi:10.3390/diagnostics16010117
9. *Заболевания кожи.* Диагностика и лечение: справочное руководство. Под ред. З. Джияд, К. Флор; пер. с англ. под ред. Е.В. Матушевской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2026; 280 с. [Skin Diseases: Diagnosis and treatment: A reference guide. Edited by Z. Djiad and K. Flor; translation edited by E.V. Matushevskaya. Moscow: GEOTAR-Media, 2026; 280 p. (In Russ.)].
10. *Ejilarasan D.* Liver complications caused by dapsone: it's time to think not only about methemoglobinemia. Medicinal and Chemical Toxicology. 2021; 44 (3): 330-333. doi.org/10.1080/01480545.2019.1679829.
11. *Shippey E.A., Wagler V.D., Collamer A.N.* Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. Cleve Clin. J. Med. 2018; 85 (6): 459-467. doi: 10.3949/ccjm.85a.17034

Поступила в редакцию журнала 19.07.26
Принята к печати 24.09.26



DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-48-51
УДК: 616.594.171

Для цитирования: *Хисматуллина З.Р., Попова Д.Р., Хамматова А.А., Саяхова Г.Р.* Атипичные формы трихофитии: «трансформированный вариант». Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 48-51. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-48-51

For citation: *Khismatullina Z.R., Popova D.R., Khammatova A.A., Sayakhova G.R.* Atypical forms of trichophytia: "transformed variant". Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 48-51. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-48-51

АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ТРИХОФИТИИ: «ТРАНСФОРМИРОВАННЫЙ ВАРИАНТ»

Хисматуллина З.Р. (зав. кафедрой), Попова Д.Р. (соискатель)*, Хамматова А.А. (нач. мед.), Саяхова Г.Р. (доцент)

Башкирский государственный медицинский университет (кафедра дерматовенерологии), Уфа, Россия

В ходе проведённой нами работы было выявлено наличие атипичных клинических форм зооантропонозной трихофитии. Бесконтрольное применение кортикостероидных препаратов (моно- или комбинированных лекарственных форм) приводит к изменению клинической картины зооантропонозной трихофитии, что обуславливает запоздалую диагностику и дальнейшее распространение микотической инфекции.

Ключевые слова: атипичные дерматомикозы, трансформированный вариант трихофитии

ATYPICAL FORMS OF TRICHOPHYTIA: "TRANSFORMED VARIANT"

Khismatullina Z.R. (head of the department), Popova D.R. (applicant), Khammatova A.A. (head of the medical service), Sayakhova G.R. (associate professor)

Bashkir State Medical University (Department of Dermatovenerology), Ufa, Russia

During the work we carried out, we identified the presence of atypical clinical forms of zooanthroponotic trichophytosis. The uncontrolled use of corticosteroid drugs (mono- or combined dosage forms) leads to a change in the clinical picture of zoonotic trichophytosis, which causes delayed diagnosis and further spread of the mycotic infection.

Key words: atypical dermatomycosis, transformed variant of trichophytosis

ВВЕДЕНИЕ

Зооантропонозная трихофития – дерматомикоз, обусловленный такими возбудителями, как *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton quinckeanum* и др. [1, 2].

В России зооантропонозная трихофития встречается у жителей сельских районов Урала, Сибири, Башкортостана. Основным источником заражения трихофитией, вызванной *T. verrucosum*, является крупный и мелкий рогатый скот. Инфицирование животных может произойти от почвы, сена, фуража [3].

Термин tinea incognita впервые использовали Ive F.A. и Marks R. в 1968 г. Они описали 14 случаев, когда после применения топических кортикостероидных препаратов клиническая картина поверхностного микоза существенно менялась и начинала напоминать другой дерматоз [4]. В 2012 г. отечественные микологи предложили для обозначения видоизмененной клинической картины в результате воздействия топических кортикостероидов понятие, с их точки зрения, несущее патогенетический смысл – «трансформированный микоз».

В настоящее время в литературе появляются сообщения о клиническом патоморфозе данного заболевания. Зооантропонозная трихофития клинически может напоминать псориаз, экзему, нейродермит, розовый лишай Жибера [5]. Появление пациентов с такими клиническими вариантами течения микоза обусловлено рядом факторов, в том числе можно отметить особенности иммунного статуса [5-7].

В частности, в Италии за период 1990-2009 гг. изучено 154 случая атипичного проявления клиники зооантропонозной трихофитии. Показано, что данный дерматомикоз напоминал микробную экзему, красную волчанку, псориаз и розацеа [8].

Японскими исследователями за период с 2008-2014 гг. было обследовано 80 пациентов (43 мужчины и 37 женщин) с дерматомикозами, из них выявлено 19 человек с трихофитией. Отмечено, что 26,3% больных использовали топические стероиды, что обусловило атипичную клиническую картину микоза [9].

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что в последние годы достаточно часто встречаются атипичные клинические проявления зооантропонозной трихофитии, что может приводить к диагностическим ошибкам и назначению неадекватного лечения, распространению микотической инфекции, возможным осложнениям и запоздалой антимикотической терапии.

* Контактное лицо: Попова Дилара Раулевна,
e-mail: tigra05-08@mail.ru

Цель исследования: провести анализ клинических вариантов зооантропонозной трихофитии, обусловленной микромицетами *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes.*

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализировано 200 случаев зооантропонозной трихофитии у пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в Республиканском кожно-венерологическом диспансере (ГБУЗ РКВД) с 2012 по 2024 гг., из них дети составили 75%. Диагноз «зооантропонозная трихофития» у всех больных был подтверждён микроскопически и культурально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 200 пациентов у 165 (82,5%) культуральным методом обнаружен возбудитель, у 35 (17,5%) – рост гриба отсутствовал (p<0,001). *T. verrucosum* был выделен у 160 (80%) больных, *T. mentagrophytes* – у 5 (2,5%) (p<0,001). Распределение зооантропонозной трихофитии в зависимости от вида возбудителя представлено в таблице.

Таблица

Распределение результатов культурального метода при диагностике зооантропонозной трихофитии в зависимости от вида возбудителя (n=200)

Клиническая форма	Выделенный возбудитель (n=165)				Отрицательный результат (нет роста) (n=35)	
	T. verrucosum (n=160)		*T. mentagrophytes* (n=5)			
	Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
Поверхностная (n=30)	26	13,0±2,38*	2	1,0±0,7*	2	1,0±0,7
Инфильтративная (n=124)	100	50,0±3,54*	3	1,5±0,86*	21	10,5±2,17
Нагноительная (n=46)	34	17,0±2,66*	0	0	12	6,0±1,68

Примечание: *Различие с данными отрицательного результата статистически значимо (p<0,001).

Исходя из полученных данных можно утверждать, что *T. verrucosum* является основным возбудителем зооантропонозной трихофитии и значительно чаще вызывает инфильтративные и нагноительные формы.

Клинические варианты течения микоза имели проявления от очаговых эритематозных высыпаний с шелушением до инфильтративных бляшек, чаще всего локализующихся на коже конечностей, лица и шеи. У 16 (8%) пациентов мы регистрировали трансформированный вариант зооантропонозной трихофитии (клиническая картина видоизменилась в результате применения топических глюкокортикостероидов). Среди этих больных у 40% наблюдали стертую клиническую картину, воспалительные явления были неяркими, с нечеткими границами, без характерного периферического валика. У 30% лиц с трихофитией очаги на гладкой коже напоминали бледно-розовые псориатические бляшки в стадии регресса с незначительной инфильтрацией, покрытые серебристыми чешуйками. У трех (19%) человек очаги трихофитии на гладкой коже имели сходство с розовым лишаем Жибера. У двух пациентов выявили атипичные локализации очагов трихофитии: в пограничной зоне роста волос на голове с переходом в область ушной раковины, а также поражение паховой области с вовлечением в процесс гладкой кожи промежности. Отметим, что при данной локализации очагов поражения в патологический процесс вовлекаются волосы, поэтому даже при единичных очагах показана системная антимикотическая терапия.

Именно распространенные формы поражения на гладкой коже при зооантропонозной трихофитии представляли затруднения для постановки диагноза. У 2 мальчиков максимальное количество очагов поражения на гладкой коже было около 30, большинство из которых располагались на коже туловища и нижних конечностях. Клиническая картина зооантропонозной трихофитии у этих пациентов была определена как распространенная микробная экзема, что способствовало назначению неадекватной терапии (наружные комбинированные стероидные препараты) и еще большему распространению микотического процесса.

Приводим клинические случаи.

Пациент Г., 14 лет, поступил с жалобами на поражение кожи внутренней поверхности бедер, сопровождающееся зудом, которое обнаружила мама 18 дней назад. Самостоятельно применяли комбинированный препарат, содержащий бетаметазон, гентамицин и клотримазол. Источник заражения выявить не удалось, однако, со слов родителей, ребенок 1,5 месяца назад от начала заболевания отдыхал в деревне.

Status localis morbi: процесс поражения локализовался на внутренней поверхности кожи бедер, где имелись на слегка гиперемированном фоне очаги розового цвета размером 2,0×3,5 см в диаметре. В очагах: фолликулярные пустулы, эрозии, чешуйки, гнойные корко-чешуйки, по периферии – незначительный инфильтрированный венчик (Рис.1).



Рис. 1. Пациент Г. (14 лет). Инфильтративная трихофития гладкой кожи (28 очагов), обусловленная *T. verrucosum.*

При микроскопии очагов с 10% КОН обнаружены нити мицелия и споры грибов в пушковом волосе. При культуральном исследовании на среду Сабуро получен рост *T. verrucosum.* Выставлен диагноз: инфильтративная трихофития гладкой кожи, вызванная *T. verrucosum*.

После проведенной терапии (гризеофульвин, фунгицидные мази) все клинические симптомы заболевания были купированы.

Пациент И., 10 лет, поступил с жалобами на поражение кожи передней поверхности туловища с незначительным зудом. Болен в течение 1 месяца. При обращении к дерматологу по месту жительства диагностирована микробная экзема, рекомендован комбинированный препарат, содержащий бетаметазон, гентамицин и клотримазол. В результате лечения отмечена негативная динамика: распространение очагов, появление «отсевов». Пациент был направлен в РКВД. Источник заражения неизвестен.

Status localis morbi: на коже груди наблюдали множественные очаги округлой и овальной формы, которые сливаясь друг с другом, формировали обширные участки поражения причудливых очертаний с четкими фестончатыми границами, по периферии очагов кожа незначительно гиперемирована, отечна. В очагах: незначительная инфильтрация, пустулы, коркочешуйки (Рис. 2).

При микроскопии очагов с 10% КОН только на третий раз выявили нити мицелия и споры грибов в пушковом волосе. При культуральном исследовании на среду Сабуро обнаружен рост *T. verrucosum.* После проведенной терапии (гризеофульвин, фунгицидные мази) все клинические симптомы заболевания были купированы.



Рис. 2. Пациент И. (10 лет). Распространенная инфильтративная трихофития гладкой кожи (30 очагов), обусловленная *T. verrucosum.*

В очагах зооантропонозной трихофитии на фоне гиперемированной кожи наблюдали островоспалительные, инфильтрированные бляшки, фолликулярные папулы, везикулы и пустулы, покрытые серозными и серозно-гнойными корками. Обломанных пушковых волос в очагах поражения не было.

ВЫВОДЫ

У всех больных с атипичной формой трихофитии, вызванной *T. verrucosum*, микотический процесс характеризовался особенной многочисленностью очагов поражения. Анамнестически было выявлено, что все эти пациенты применяли неадекватную наружную терапию с использованием топических кортикостероидов. При большом количестве очагов происходило их слияние, образовались обширные пораженные участки неправильной формы с полициклическими краями, что обуславливало запоздалую диагностику микотической инфекции.

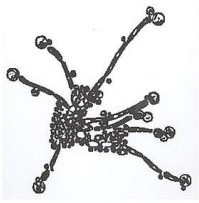
Таким образом, проведённая исследовательская работа позволила установить наличие атипичных клинических вариантов зооантропонозной трихофитии.

Бесконтрольное применение наружных кортикостероидных препаратов (моно- или комбинированных лекарственных форм) приводит к изменению клинической картины зооантропонозной трихофитии, что является причиной поздней диагностики и дальнейшего распространения микотической инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Parra K., Castellá G., Cabañes F.J.* Retrospective molecular characterization of *Trichophyton* isolates from animals in Spain. Medical Mycology. 2026; 64 (4): myag030. doi.org/10.1093/mmy/myag030
2. *Chadeganipour M, Mohammadi R.* Steroid-binding receptors in fungi: implication for systemic mycoses. Curr. Med. Mycol. 2015; 1 (2): 46-52. doi: 10.18869/acadpub.cmm.1.2.46
3. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Ви Джи Групп, 2008; 336 с. [Klimko N.N. Mycoses: diagnosis and treatment. A guide for doctors. 2nd ed. revision and additional. M.: Vi Gee Group, 2008; 336 p. (In Russ.)].
4. *Ive F.A., Marks R.* Tinea incognito. Br. Med. J. 1968; 3 (5611): 149-52. doi: 10.1136/bmj.3.5611.149
5. *Kye H., Kim D.H., Seo S.H., et al.* Polycyclic annular lesion masquerading as lupus erythematosus and emerging as tinea faciei incognito. Ann. Dermatol. 2015; 27 (3): 322-5. doi: 10.5021/ad.2015.27.3.322
6. *Barak Levitt J.A., Kulish N., Hamed M., et al.* Atypical dermatophytosis in patients treated by JAK inhibitors. Exp. Dermatol. 2026; 35 (3): e70223. doi: 10.1111/exd.70223
7. *Медведева Т.В., Леина Л.М., Петунова Я.Г. и др.* К вопросу о «трансформированных» микозах (tinea incognita). Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (2): 44-51. [Medvedeva T.V., Leina L.M., Petunova Ya.G., et al. On the issue of “transformed” mycoses (tinea incognita). Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (2): 44-51. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2024-2-44-51
8. *Atzori L., Pau M., Aste N.* Tinea atypica. G. Ital. Dermatol Venereol. 2013; 148 (6): 593-601. PMID:24442039
9. *Noguchi H., Jinnin M., Miyata K., et al.* Clinical features of 80 cases of tinea faciei treated at a rural clinic in Japan. Drug. Discov. Ther. 2014; 8 (6): 245-8. doi: 10.5582/ddt.2014.01049

Поступила в редакцию журнала 04.05.26
Принята к печати 28.09.26



DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-52-59
УДК: 616.5-002.525.2:615.282

Для цитирования: *Гринева Е.М., Алхаджаджра А.Ю.А., Корнишева В.Г., Котрехова Л.П., Мелехина Ю.Э., Гулордава М.Д., Ильягуев М.И., Разнатовский К.И.* Подострая красная волчанка, ассоциированная с синдромом Шегрена, индуцированная приемом тербинафина у 63-летнего пациента. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3):52-59. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-52-59

For citation: *Grineva E.M., Alkhadzhajra A.Yu.A., Kornisheva V.G., Kotrekhova L.P., Melekhina J.E., Gulordava M.D., Ilyaguev M.I., Raznatovsky K.I.* Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with Sjögren's syndrome in a 63-year-old patient. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 52-59. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-52-59

ПОДОСТРАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА, ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРИЕМОМ ТЕРБИНАФИНА У 63-ЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА

Гринева Е.М. (дерматовенеролог)*, Алхаджаджра А.Ю.А. (клин. ординатор), Корнишева В.Г. (профессор), Котрехова Л.П. (доцент), Мелехина Ю.Э. (доцент), Гулордава М.Д. (зав. отд.), Ильягуев М.И. (студент), Разнатовский К.И. (зав. кафедрой)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ) – редкая патология, которая характеризуется эритематозными, кольцевидными или папулосквамозными кожными высыпаниями на участках кожи, подверженных воздействию солнца. ПККВ может протекать как изолированнное поражение кожи, а также возникать у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена, дефицитом второго компонента или быть вызвана лекарственными препаратами. В статье представлено описание редкого клинического случая у 63-летнего пациента с подострой кожной красной волчанкой, инициированной приемом тербинафина. Тербинафин – пероральный антифунгальный препарат широкого спектра действия, часто применяемый для лечения онихомикоза, с удовлетворительным профилем безопасности. Гистологическое исследование подтвердило изменения, характерные для ПККВ. В ходе лабораторного исследования отмечен высокий титр антинуклеарного фактора (АНФ) – 1:10240, положительные anti-SS-A/Ro >100 и anti-SS-B/La, наличие LE-клеток, повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). На фоне терапии гидроксихлорохином (200 мг 1 раз в день), системными глюкокортикостероидами (20 мг в сутки) и наружными противовоспалительными средствами кожные проявления регрессировали. Пациент выписан с клиническим улучшением и рекомендациями по дальнейшему наблюдению у дерматовенеролога и ревматолога.

Ключевые слова: подострая кожная красная волчанка (ПККВ), синдром Шегрена, антитела anti-Ro/SSA, аутоиммунные заболевания кожи

TERBINAFINE-INDUCED SUBACUTE CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS ASSOCIATED WITH SJÖGREN'S SYNDROME IN A 63-YEAR-OLD PATIENT

Grineva E.M. (dermatovenereologist), Alkhadzhajra A.Yu.A. (clinical resident), Kornisheva V.G. (professor), Kotrekhova L.P. (associate professor), Melekhina Yu.E. (associate professor), Gulordava M.D. (head of the clinical department), Ilyaguev M.I. (student), Raznatovsky K.I. (head of the department)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) is a rare condition characterized by erythematous, annular, or papulosquamous skin eruptions on sun-exposed areas. SCLE can occur in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, or complement component C2 deficiency, or it can be drug-induced. This article describes a rare clinical case of a 63-year-old patient with subacute cutaneous lupus erythematosus induced by terbinafine. Terbinafine is a broad-spectrum oral antifungal drug with a favorable safety profile that is frequently used to treat onychomycosis. Histological examination confirmed changes characteristic of SCLE. Laboratory testing revealed a high antinuclear factor (ANF) titer – 1:10,240, positive anti-SS-A/Ro >100 and anti-SS-B/La antibodies, the presence of LE cells, and elevated circulating immune complexes (CICs). Skin manifestations resolved during treatment with hydroxychloroquine (200 mg once daily), systemic glucocorticosteroids (20 mg/day), and topical anti-inflammatory agents. The patient was discharged with clinical improvement and recommendations for follow-up with a dermatovenereologist and a rheumatologist.

Key words: subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE), Sjögren's syndrome, anti-Ro/SSA antibodies, autoimmune skin diseases

* Контактное лицо: Гринёва Екатерина Михайловна,
e-mail: Ekaterina.Grinyova@szgmu.ru

ВВЕДЕНИЕ

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ) является одной из форм кожной красной волчанки и характеризуется фоточувствительными, кольцевидными или псориазиформными кожными высыпаниями, отсутствием выраженного рубцевания и атрофии, специфическим иммунологическим профилем, прежде всего – наличием антител anti-Ro/SSA [1, 2]. Распространённость ПККВ оценивается приблизительно в 17-48 случаев на 100 000 населения. ПККВ составляет примерно 25% всех случаев кожной красной волчанки и значительно чаще встречается у женщин (соотношение – примерно 4:1) при пике манифестации в среднем возрасте около 43 лет [1]. Синдром Шегрена представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением экзокринных желёз, сопровождающееся ксерофтальмией и ксеростомией, а также широким спектром экстрагландулярных проявлений, включая кожные изменения [3, 4]. Распространённость первичного синдрома Шегрена составляет около 0,06% населения, с выраженным преобладанием у женщин [3]. Кожные проявления синдрома Шегрена, включая васкулит, подробно описаны в ряде клинических и обзорных публикаций [5-7].

Overlap-синдром – это клиническое состояние, при котором у одного и того же пациента одновременно сочетаются признаки двух или более диффузных заболеваний соединительной ткани [8, 9]. Современные исследования свидетельствуют, что системная красная волчанка (СКВ) и синдром Шегрена могут формировать overlap-синдром, обусловленный общими серологическими и генетическими механизмами [8, 9]. В частности:

- антитела anti-Ro/SSA являются ключевым серологическим маркером; серопозитивность по Ro/SSA выявляется как у пациентов с ПККВ, СКВ, так и у лиц с синдромом Шегрена и коррелирует с выраженностью клинических проявлений overlap-синдрома [10, 11];
- генетическая предрасположенность, прежде всего, вариации HLA-класса II (DRB1, DQA1, DQB1), формирует общий фон для продукции аутоантител и развития перекрывающихся клинических проявлений [12];
- перекрытие клинических фенотипов связано с активацией интерферонового сигнального пути и дисрегуляцией В-клеток, что способствует поддержанию хронического аутоиммунного воспаления [8, 11, 13].

Описание клинического случая

Пациент Г., 63-х лет, поступил в клинику НИИ микологии им. П. Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) 11.09.25 г. с жалобами на распространённые высыпания на коже туловища и конечностей. Из анамнеза известно, что считает себя больным с марта 2025 г. В связи с онихомикозом принимал тербинафин в течение 3-4 месяцев. Микологическое исследование не проводилось, системная антифунгальная терапия назначена на основании изменения ногтевых пластин стоп. На фоне лечения первоначально появилась эритема кожи стоп, после чего кожные высыпания распространились на другие участки туловища. В связи с ухудшением состояния мужчина обратился к дерматологу по месту жительства и был направлен в стационар, где была выполнена биопсия кожи. Со слов пациента, во время пребывания в стационаре после кратковременного нахождения на солнце кожные высыпания вновь появились, что свидетельствовало о выраженной фоточувствительности. Согласно выписному эпикризу (госпитализация с 22.05.25 г. по 05.06.25 г.), был установлен диагноз подострой кожной красной волчанки. Проведена комплексная терапия, включающая ангиопротекторные, антигистаминные, гастропротекторные препараты, системные глюкокортикостероиды, иммуносупрессивные препараты и наружные средства, после чего пациент был выписан с клиническим улучшением. После выписки он продолжал приём преднизолона с постепенным снижением дозы с 20 мг до поддерживающей – 5 мг в сутки. На фоне снижения дозы вновь появились кожные высыпания. По рекомендации дерматолога по месту жительства доза преднизолона была увеличена до 10 мг в сутки, однако выраженного клинического эффекта не достигнуто. В связи с прогрессированием кожного процесса пациент был направлен в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова для дальнейшего обследования и лечения.

Кожный процесс носил распространённый характер с поражением кожи туловища, верхних конечностей. На коже спины, с переходом на боковую поверхность плеча патологический процесс был представлен множественными эритематозными очагами с инфильтрированным основанием, с тенденцией к слиянию. Очаги имели округлую и полициклическую форму, чёткие, местами неровные границы, в ряде участков отмечалось кольцевидное расположение элементов (Рис 1, 2).



Рис. 1. Первичный осмотр: в области спины множественные эритематозные очаги с инфильтрированным основанием, с тенденцией к слиянию.



Рис. 2. Первичный осмотр: боковая поверхность плеча.

В области околоногтевых валиков кистей, стоп – отечная эритема, с нечеткими неровными границами, в области пальцев кистей – множественная непальпируемая пурпура (Рис 3, 4).



Рис. 3. Первичный осмотр кистей: отечная эритема, множественная непальпируемая пурпура.



Рис. 4. Первичный осмотр стоп.

Общее состояние пациента при поступлении расценено как удовлетворительное. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, периферические лимфа-

тические узлы не увеличены. Движения в суставах сохранены в полном объёме, со стороны мышечной системы патологических изменений не обнаружено. Дыхание везикулярное, хрипов не выслушивалось. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень пальпировалась у края рёберной дуги, селезёнка не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный.

Данные лабораторных исследований: лейкоциты – 5,8 10^9/л, гемоглобин – 129 г/л, тромбоциты – 257 10^9/л, нейтрофилы – 47,8%, лимфоциты – 40%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 30 мм/ч, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 16 ед/л (норма – 0-42), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 17 ед/л (норма – 0-42), билирубин общий – 4,7 мкмоль/л (норма – 3,4-19), глюкоза – 8,3 ммоль/л (норма – 3,4-6,2), креатинин – 99 мкмоль/л (норма – 62-115), мочевина – 7,1 ммоль/л (норма – 1,8-8,3), общий белок – 75 г/л (норма – 65-85), креатинфосфокиназа (КФК) – 79 ед/л (норма – 35-260), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 192 ед/л (норма – 79-221), ревматоидный фактор – 8,3 МЕ/мл (норма – 0-14), С-реактивный белок – 12,76 мг/л (норма – 0-5), тиреотропный гормон (ТТГ) – 3,57 мМед/л (норма – 0,4-4), антитела к тиреоглобулину – 32,87 МЕ/мл (норма – меньше 115). Серологические исследования на ВИЧ (методом иммуноферментного анализа – ИФА), вирусные гепатиты В и С, сифилис – отрицательные. В общем анализе мочи патологии не выявлено.

Результаты иммунологического обследования: повышение SS-A(Ro) – больше 100 Е/мл (норма – 0-25); Sm, Cenp-B, U1-RNP, Scl – в пределах нормы; повышенный титр антинуклеарного фактора (АНФ) – 1: 10240 титр, антитела к двухспиральной ДНК – в пределах нормы. Анализ крови на наличие LE-феномена: обнаружены LE-клетки – 2 на 1000 лейкоцитов. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – 135 Ед/мл (норма – 50-100).

Скрининг ENA (RNP/Sm, SS-A, SS-B, Sm, Scl-70, Jo-1) – 6,6 Е/мл (норма: негативный – меньше 0,8, пограничный – 0,8-1,2, положительный – больше 1,2); повышение SS-B(La) – 97,1 Е/мл (норма – 0-25); Jo-1 – 6,2 Е/мл (норма – 0-25). Антитела к кардиолипину класса G, антитела к кардиолипину класса М – в пределах нормы. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе, антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе – в пределах нормы. Иммуноглобулины (Ig) класса G, IgA, IgM – в пределах нормы.

В ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова пациенту была выполнена повторная биопсия кожи с целью верификации диагноза. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований, выявленные изменения соответствовали кожной форме красной волчанки. Гистологическое исследование: в материале обнаружен фрагмент кожи, представленный эпидермисом и дермой; в эпидермисе отмечаются очаговый гиперкератоз и спонгиоз, неравномерный акантоз, встречаются малочисленные клетки, расположенные вдоль базальной мембраны, с вакуолизацией; дермоэпидермальная линия выражена; в поверхностных и глубоких слоях дермы определяются разноразмерные, периваскулярные и периаднексальные инфильтраты, образованные мелкими лимфоидными клетками с плеоморфными гиперхромными ядрами и гистиоцитами; при окрашивании по Грокотт и PAS споры и мицелий грибов не выявлены; при окрашивании коллоидным железом в дерме обнаружен муцин (муциноз кожи).

Компьютерная томография (КТ) легких: патологических изменений органов грудной клетки не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) околоушных слюнных желез: слюнные железы без эхографической патологии.

УЗИ щитовидной железы чрескожное: эхографические признаки узлов обеих долей, диффузных изменений структуры; рекомендованы консультация эндокринолога и УЗИ в динамике.

На основании клинических данных (симметричные эритематозные кольцевидные высыпания, выраженная фоточувствительность), результатов серологического обследования (высокий титр АНФ – 1:10240, положительные anti-SS-A/Ro >100 и anti-SS-B/La, наличие LE-клеток, повышение ЦИК) и гистологического исследования выставлен диагноз: подострая кожная красная волчанка. С целью исключения системности процесса пациент был консультирован ревматологом, установлен диагноз: подострая красная волчанка; болезнь Шегрена, активность 2, ксеростомия, ксерофтальмия. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа; гипертоническая болезнь 2 стадии; артериальная гипертензия 2 степени; риск сердечно-сосудистых осложнений 4; гипертоническая ангиопатия сетчатки; начальная старческая катаракта.

Пациенту перорально был назначен преднизолон – 20 мг/сутки с последующим снижением дозы, гидроксихлорохин – 400 мг/сут., омепразол – 40 мг/сут., для наружного применения – мазь бетаметазон 0,05% 1 раз в сутки.

Пациент консультирован эндокринологом, отмечен неудовлетворительный контроль гликемии. На фоне приема глюкокортикостероидов рекомендовано повысить дозу продленного инсулина Тутджео до 36 ед. 1 раз в день вечером. Инсулин короткого действия Новорапид не превышать более 10-12 ед. При повторном исследовании: уровень глюкозы крови – 5,3 ммол/л.

На фоне терапии системными глюкокортикостероидами у пациента появились жалобы на боль в горле. Консультирован отоларингологом, объективно: слизистая оболочка глотки гиперемирована; в области небных дужек, миндалин обильно белесоватый налет, легко снимаемый, слизистая оболочка под ним гипе-

ремирована, блестящая; небные миндалины гиперемированы, отечные, симметричные, розовые, лакуны не расширены, свободны; образований нет. При микроскопическом исследовании слизи с миндалин и задней стенки глотки обнаружен псевдомицелий микромицета. Проведено культуральное исследование отделяемого зева на микромицеты: выявлены *Candida albicans* – 10^3. Определена чувствительность: чувствительны к флуконазолу, вориконазолу. Установлен диагноз «орофарингеальный кандидоз». Для исключения кандидоза пищевода рекомендовано проведение фиброгастродуоденоскопии (мазок-отпечаток, посев биоптата на грибы), при которой установлена эритематозная гастропатия. Выполнена биопсия для микологического исследования.

Культуральное исследование биоптата пищевода на микромицеты: скудный рост *C. albicans*. Микроскопия биоптата пищевода на микромицеты: элементы микромицета не обнаружены.

Учитывая наличие у пациента факторов риска, рекомендованы: прием флуконазола (300 мг в сутки из расчета 3 мг/кг 1 раз в день в течение 14 дней), повторное исследование на грибы (микроскопия + посев), соскоб со слизистой оболочки зева, глотки, щёк, языка на разные стёкла.

На фоне лечения высыпания на коже туловища и конечностей регрессировали, оставляя вторичные пигментированные пятна на месте прежних высыпаний (Рис 5, 6).



Рис. 5. Высыпания на коже туловища, верхних конечностей разрешились, оставляя вторичные пигментированные пятна.



Рис. 6. Высыпания в области околоногтевых валиков разрешились.

Пациент был выписан с рекомендациями: продолжить приём преднизолона – 10 мг в сутки с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены; гидроксихлорохина – 200 мг 1 раз в день в течение 3-6 месяцев под наблюдением дерматовенеролога; динамическое наблюдение ревматолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

К лекарственным препаратам, способным провоцировать ПККВ, относятся: блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные диуретики, лансопразол, пантопразол, нестероидные противовоспалительные препараты, лефлуномид, анти-ФНО, а также противогрибковые средства, в частности тербинафин [14, 15]. В опубликованной серии случаев с участием 90 пациентов с ПККВ, из которых у 12% отмечена лекарственно-индуцированная форма, у 28% было ассоциированное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, чаще всего – синдром Шегрена, СКВ и ревматоидный артрит [14]. Обычно время между началом приема препарата и появлением кожных поражений составляет от четырех до 20 недель, в зависимости от самого лекарственного средства [14]. Тербинафин – часто используемый пероральный антимикотический препарат широкого спектра действия, применяемый для лечения онихомикоза [16]. Он, как правило, хорошо переносится и имеет удовлетворительный профиль безопасности. Побочные эффекты возникают у 10% пациентов, в основном это преходящие желудочно-кишечные расстройства [16]. Кожные побочные эффекты имеют предполагаемую распространен-

ность около 2,5% и включают крапивницу, гиперпигментацию, а также такие заболевания, как многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эритродермия, буллезная красная волчанка и подострый кожно-клеточный лейкоз [14]. В систематическом обзоре литературы по лекарственно-индуцированной ПККВ, опубликованном в 2011 г., сообщалось о 29 случаях ПККВ, вызванных пероральным приемом тербинафина [14]. Патомеханизмы развития ПККВ, обусловленной приемом тербинафина, изучены не полностью, но аутоиммунитет рассматривается как потенциальный предрасполагающий фактор. Предположительно, тербинафин способен вызывать состояние фоточувствительности и благодаря своим липофильным и кератинофильным свойствам может оказывать прямое токсическое воздействие на эпидермальные кератиноциты, изменяя конфигурацию ядерных антигенов и вызывая образование аутоантител [14].

В представленном нами клиническом случае у пациента на фоне приема тербинафина развилась подострая кожная красная волчанка, ассоциированная с синдром Шегрена, что согласуется с описанными случаями лекарственно-индуцированного подострого кожного волчаночного процесса [14, 15]. На основании данных анамнеза, клинической картины, лабораторных и патоморфологических исследований была проведена дифференциальная диагностика с рядом инфекционных и неинфекционных дерматозов, сопровождающихся распространёнными эритематозными папулёзно-бляшечными высыпаниями. Инфекционные заболевания кожи были исключены на основании отрицательных серологических исследований на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, сифилис, а также отсутствия системных инфекционных проявлений и специфических морфологических признаков при гистологическом исследовании. Среди неинфекционных заболеваний кожи дифференциальную диагностику проводили между различными формами кожной красной волчанки, включая дискоидную и системную формы. Отсутствие выраженного рубцевания, типичных дискоидных очагов, а также преобладание фоточувствительных кольцевидных и полициклических высыпаний позволило исключить дискоидную форму и заподозрить подострую кожную красную волчанку, что соответствует данным литературы. При гистологическом исследовании кожи выявлены изменения, характерные для кожной формы красной волчанки, что в сочетании с клинической картиной, фоточувствительностью и данными иммунологического обследования подтверждало диагноз ПККВ. Существенным диагностическим критерием послужило наличие сопутствующего синдрома Шегрена, который нередко формирует overlap-синдром с ПККВ [3, 8, 9, 17, 18]. ПККВ и синдром Шегрена объединяются общими иммунологическими механизмами. Ключевым серологическим маркером overlap-синдрома является наличие антител anti-Ro/SSA, выявляемых у значительной части пациентов с обеими нозологиями и ассоциированных с выраженностью кожных проявлений и фоточувствительностью [10, 11]. Наличие anti-Ro/SSA также объясняет склонность к обострениям заболевания после минимальной ультрафиолетовой экспозиции, что установлено у представленного в статье пациента и в других клинических наблюдениях [10, 11, 19, 20]. Генетическая предрасположенность, связанная с вариациями HLA-класса II (DRB1, DQA1, DQB1), создаёт общий иммуногенетический фон для развития ПККВ и синдрома Шегрена, способствуя активации интерферонового сигнального пути и дисрегуляции В-клеток [12]. Эти механизмы лежат в основе хронического аутоиммунного воспаления и продукции аутоантител. Клинические данные пациента соответствовали overlap-синдрому: распространённые кожные высыпания на фоне подтверждённого синдрома Шёгрена. Подобные кожные фенотипы, включая васкулит и кожные поражения, описаны у пациентов с синдромом Шегрена [5-7]. Кожные проявления, сходные с ПККВ, регистрируют примерно у 10% пациентов с синдромом Шёгрена, а признаки синдрома Шегрена – примерно у 14% лиц с ПККВ [17].

В представленном нами клиническом случае показана связь приема тербинафина с развитием ПККВ, синдромом Шегрена, отмечена реакция кожных поражений на прекращение приема тербинафина и начало терапии гидроксихлорохином в сочетании с системными глюкокортикостероидами. Предполагается, что тербинафин благодаря своим липофильным и кератофильным свойствам может изменять конфигурацию ядерных антигенов и индуцировать образование антинуклеарных антител (ANA) [14]. Тербинафин также может участвовать в усилении цитотоксической реакции, зависящей от антител anti-Ro и повреждения кератиноцитов, характерного для подострой кожной красной волчанки (SCLE) [15]. Наличие у пациента сахарного диабета II типа существенно повышает риски развития лекарственно-индуцированных кожных реакций, включая лекарственно-индуцированную подострую кожную красную волчанку.

Назначение гидроксихлорохина в сочетании с системными глюкокортикостероидами и наружной противовоспалительной терапией привело к регрессу кожных проявлений, что соответствует современным рекомендациям по лечению ПККВ и overlap-синдрома [1, 3, 13, 21]. У пациента на фоне лечения развился орофарингеальный кандидоз. Сравнительно чаще орофарингеальный кандидоз возникает у лиц с системными дефектами иммунитета: при сахарном диабете, у ВИЧ-инфицированных, со злокачественными гематологическими заболеваниями или злокачественными опухолями солидных органов, получающих цитотоксическую химиотерапию, а также иммуносупрессив-

ные препараты и глюкокортикоиды [22]. Патофизиологические изменения, вызванные хронической гипергликемией, увеличивают риск развития кандидоза [23]. При поступлении у пациента отмечали неудовлетворительный контроль гликемии. В процессе госпитализации была проведена коррекция уровня глюкозы, что способствовало эффективности лечения орофарингеального кандидоза. При повторном исследовании на грибы получены отрицательные результаты.

Положительная динамика на фоне антималярийной терапии и лечения системными глюкокортикостероидами дополнительно подтверждает иммуновоспалительный характер заболевания. Таким образом, наше клиническое наблюдение демонстрирует пример overlap-синдрома подострой кожной красной волчанки, ассоциированной с синдромом Шегрена, инициированной приемом тербинафина, требующих комплексного клинико-иммунологического подхода к диагностике и лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

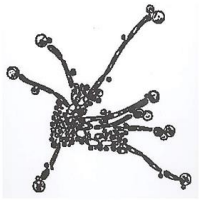
Развитие подострой кожной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена, вызванной приемом тербинафина, свидетельствует о необходимости тщательного сбора анамнеза приема лекарственных средств у пациентов с подострой красной волчанкой. Показано, что назначение антимикотиков без лабораторного подтверждения онихомикоза нецелесообразно. Своевременная диагностика данного дерматоза имеет принципиальное значение, так как требует комплексного междисциплинарного подхода и своевременного назначения патогенетической терапии. Применение гидроксихлорохина в сочетании с системными глюкокортикостероидами и наружной терапией обеспечило клинический эффект в виде регресса кожных высыпаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus* (SCLE). Medscape. 2025. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1065657-overview
2. *Vale ECSD, Garcia L.C.* Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. An. Bras. Dermatol. 2023; 98 (3): 355-372. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.005
3. *Maleki-Fischbach M., Kastsianok L., Koslow M., et al.* Manifestations and management of Sjögren's disease. Arthritis Res. Ther. 2024; 26: 43. doi:10.1186/s13075-024-03262-4
4. *Zhao T., Zhang R., Li Z., et al.* A comprehensive review of Sjögren's syndrome: classification criteria, risk factors, and signaling pathways. Heliyon. 2024; 10 (17): e36220. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36220
5. *Pugliesi A., Egypto D., Duffles G., et al.* Recommendations on cutaneous and hematological manifestations of Sjögren's disease by the Brazilian Society of Rheumatology. Adv. Rheumatol. 2024; 64 (1): 51. doi: 10.1186/s42358-024-00391-x
6. *Палкина Н.В.* Синдром Шегрена: патофизиологические основы дерматологических проявлений. Вестник дерматологии и венерологии. 2024; 100 (4): 25-30. [Palkina N.V. Sjögren's syndrome: pathophysiological basis of dermatological manifestations. Vestnik dermatologii i venerologii. 2024; 100 (4): 25 30. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv16226
7. *Agrawal S., Sehgal S., Kamboj R.* Cutaneous vasculitis as the sole clinical feature of primary Sjögren's syndrome. Indian J. Skin Allergy. 2024; 3: 77-79. doi:10.25259/IJSA_48_2023
8. *Fulvio G., La Rocca G., Tani C., et al.* Sjögren's disease and systemic lupus erythematosus overlap: immunological insights and therapeutic implications. Front Lupus. 2025; 3: 1600768. doi.org/10.3389/flupu.2025.1600768
9. *Chau K., Raksadawan Y., Allison K., et al.* Pervasive sharing of causal genetic risk factors contributes to clinical and molecular overlap between Sjögren's disease and systemic lupus erythematosus. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (19): 14449. doi:10.3390/ijms241914449
10. *Jiménez P.P., Barrera L.T., Sánchez J.L.A., et al.* Role of the anti-RO/SSA antibody in patients with systemic lupus erythematosus. Reumatol. Clin. (Engl Ed). 2025; 21 (3): 501816. doi: 10.1016/j.reumae.2025.501816
11. *Vílchez-Oya F., Balastegui Martin H., García-Martínez E., Corominas H.* Not all autoantibodies are clinically relevant. Classic and novel autoantibodies in Sjögren's syndrome: A critical review. Front Immunol. 2022; 13: 1003054. doi:10.3389/fimmu.2022.1003054
12. *Ates I., Terzi U., Suzen S., Irham L.M.* An overview on Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus' genetics. Toxicol Res (Camb). 2025; 14 (1): tfae194. doi: 10.1093/toxres/tfae194
13. *Li X.X., Maitiyaer M., Tan Q., et al.* Emerging biologic frontiers for Sjogren's syndrome: Unveiling novel approaches with emphasis on extra glandular pathology. Front. Pharmacol. 2024; 15: 1377055. doi: 10.3389/fphar.2024.1377055
14. *Bataille P., Chasset F., Monfort J.B., et al.* Cutaneous drug-induced lupus erythematosus: Clinical and immunological characteristics and update on new associated drugs. Ann. Dermatol. Venereol. 2021; 148 (4): 211-220. doi:10.1016/j.annder.2021.02.006
15. *Madeira N., Silva C., Cunha-Miranda L.* Subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with Sjögren's syndrome taking terbinafine for onychomycosis. Acta Reumatol. Port. 2020; 45 (4): 288-292. PMID: 33420774

16. *Maxfield L., Preuss C.V., Bermudez R.* Terbinafine. 2023 May 29. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. PMID: 31424802.
17. *André F., Böckle B.C.* Sjögren's syndrome. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2022; 20 (7): 980-1002. doi: 10.1111/ddg.14823
18. *Rodríguez M.F., Asnal C., Gobbi C.A., et al.* Primary Sjögren syndrome and development of another autoimmune rheumatic disease during the follow-up. Adv. Rheumatol. 2022; 62 (1):19. doi: 10.1186/s42358-022-00250-7
19. *Fijałkowska A., Kądziela M., Żebrowska A.* The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus: A comprehensive review. J. Clin. Med. 2024; 13 (8): 2419. doi: 10.3390/jcm13082419
20. *Elmgren J., Nyberg F.* Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. Front Med (Lausanne). 2023; 9: 984229. doi:10.3389/fmed.2022.984229
21. *Bolton C., Chen Y., Hawthorne R., et al.* Systematic review: Monoclonal antibody-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Drugs R D. 2020; 20 (4): 319-330. doi: 10.1007/s40268-020-00320-5
22. *Шевяков М.А., Мелехина Ю.Э., Королева Ю.Г.* Роль пробиотиков и постбиотиков в лечении орофарингеального кандидоза (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (3): 11-16. [Shevyakov M.A., Melekhina Y.E., Koroleva Y.G. The role of probiotics and postdiotics in the treatment of oropharyngeal candidiasis (literature review). Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (3): 11-16. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1999-6780-2024-3-11-16
23. *Кулик И.В., Гордеева В.А., Евсеева И.К., Кравец О.Н.* Кандидоз слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Проблемы медицинской микологии. 2020; 22 (3): 94. [Kulik I.V., Gordeeva V.A., Evseeva I.K., Kravets O.N. Oral candidiasis in patients with type 2 diabetes. Problems in Medical Mycology. 2020; 22 (3): 94. (In Russ.)].

Поступила в редакцию журнала 20.05.26
Принята к печати 02.10.26



Проблемы медицинской микологии
Problems in Medical Mycology
2026, Т.28, №3

DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-60-65
УДК: 533.9...15: 616.5-007.237

Для цитирования: *Голдобина М.В., Божокина Е.А., Разнатовский К.И.* Возможности применения низкотемпературной плазмы для коррекции инволюционной атрофии кожи шеи и периорбитальной области у женщин. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 60-65. doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-60-65

For citation: *Goldobina M.V., Bozhokina E.A., Raznatovskiy K.I.* Low temperature plasma application for the correction of involutional skin atrophy of the neck and periorbital area in women. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 60-65. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-60-65

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННОЙ АТРОФИИ КОЖИ ШЕИ И ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ЖЕНЩИН

[1]Голдобина М.В. (дерматовенеролог)*, [2]Божокина Е.А. (с.н.с.), [1]Разнатовский К.И. (зав. кафедрой)

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; [2]Институт Цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены данные по оценке эффективности и безопасности применения гелиевой низкотемпературной плазмы для уменьшения выраженности инволюционной атрофии кожи шеи и периорбитальной области, а также экспрессии генов окислительного стресса после воздействия указанным методом на культуру фибробластов in vitro. В клинической части приняли участие 32 женщины, которым проводили 3 процедуры низкотемпературной гелиевой плазмы каждые 2 недели с последующей оценкой через 1 месяц после последнего визита. Состояние кожи оценивали с помощью фотодокументирования, дерматоскопии, визуальной шкалы Лемперле, опросников GAIS, мДИКЖ. Для экспериментальной части использовали линию фибробластов человека (DF-2). Обработку монослоя клеток плазменным факелом проводили в течение 15 секунд с последующим изучением экспрессии генов каталазы и супероксиддисмутазы-2. На основании данных дерматоскопии было установлено статистически значимое уменьшение глубины морщин в периорбитальной зоне во всех контрольных точках исследования согласно шкале Лемперле. Также у всех обследованных женщин отмечено улучшение качества жизни по опроснику мДИКЖ и высокая степень удовлетворенности результатами коррекции – по GAIS. В эксперименте выявлено снижение уровня экспрессии генов окислительного стресса в культуре фибробластов. Таким образом, воздействие низкотемпературной гелиевой плазмой на кожу анатомически тонких зон показало эффективность и безопасность применения; при этом одним из механизмов воздействия является влияние на систему окислительного стресса.

Ключевые слова: низкотемпературная плазма, инволюционная атрофия, морщины, экспрессия генов

* Контактное лицо: Голдобина Майя Валерьевна,
e-mail: maya.goldobina@mail.ru

LOW-TEMPERATURE PLASMA APPLICATION FOR THE CORRECTION OF INVOLUTIONAL SKIN ATROPHY OF THE NECK AND PERIORBITAL AREA IN WOMEN

[1]Goldobina M.V. (dermatovenereologist), [2]Bozhokina E.A. (senior scientific researcher), [1]Raznatovskiy K.I. (head of department)

[1]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; [2]Institute of Cytology of Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia

The article presents data on the evaluation of the efficacy and safety of helium-based low-temperature plasma application for reducing the severity of wrinkles in the neck and periorbital area, as well as indicators of oxidative stress following exposure to this method in an in vitro fibroblast culture. The clinical part involved 32 women who underwent 3 cold plasma procedures every 2 weeks, with subsequent assessment performed 1 month after the last visit. Skin condition was evaluated using photo, dermatoscopy, the Lemperle visual scale, and the GAIS and mDLQI questionnaires. A human fibroblast cell line (DF-2) was used for the experimental part; the cell monolayer was treated with a plasma torch for 15 seconds. The expression of catalase and superoxide dismutase-2 genes was studied. A statistically significant reduction in wrinkle depth in the periorbital zone was demonstrated based on dermatoscopy data and in all study points according to the Lemperle scale. All participants demonstrated an improvement in quality of life according to the mDLQI questionnaire and a high level of satisfaction with the procedure's results as assessed by GAIS. The experiment demonstrated a decrease in the expression level of oxidative stress-related genes. Thus, the application of low-temperature helium plasma demonstrated efficacy and safety for the skin of anatomically thin areas; at the same time, one of the mechanisms of action is the influence on the oxidative stress system.

Key words: low-temperature plasma, involutional skin atrophy, periorbital wrinkles, gene expression

ВВЕДЕНИЕ

Внешние проявления инволюционной атрофии кожи включают снижение тонуса, появление морщин и складок, дисхромию, а также изменение объемов лица [1]. Ранние признаки инволюционной атрофии кожи часто выявляются в периорбитальной области, их появление связано с уменьшением объема подкожной жировой клетчатки данной зоны, усилением тонуса круговой мышцы глаза и анатомическими особенностями эпидермиса и дермы [2]. В последние годы отмечено увеличение количества жалоб пациентов на морщины шеи, в том числе у лиц молодого возраста, что объясняется не только особенностями анатомического строения области, но и образом жизни с привычным статическим напряжением этой зоны из-за работы с экранами и гаджетами [3]. Вместе с тем, высокая социальная активность населения и востребованность проведения косметологической коррекции проявлений инволюционной атрофии кожи без длительных периодов реабилитации предопределяет поиск аппаратных неинвазивных методик, применимых в анатомически сложных зонах.

Воздействие гелиевой низкотемпературной плазмы на кожу с эстетическими целями представляется перспективной методикой: допустимо ее использование в областях с тонкой кожей, включая веки; процедура безболезненна для пациента и не предполагает восстановительного периода, при этом результат проявляется в первый месяц и носит накопительный характер [4, 5]. Механизм действия низкотемпературной плазмы связан с биологическими эффектами электронов, ионов, нейтральных частиц и ультрафиолета, из которых состоит плазменный факел [6]. В работе Marches A. с соавторами [7] показано улучшение миграционной способности кератиноцитов после кратковременного (до 60 сек.) воздействия атмосферной низкотемпературной плазмой, при этом в клетках не наблюдалось признаков значительного окислительного стресса. Однако в доступной литературе не представлены данные о влиянии гелиевой низкотемпературной плазмы на клинические проявления инволюционной атрофии кожи, а также процессы окислительного стресса на культурах фибробластов, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность гелиевой низкотемпературной плазмы для коррекции инволюционной атрофии кожи шеи и периорбитальной области *in vivo* и проанализировать показатели окислительного стресса на культурах клеток фибробластов после воздействия указанной методикой *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух частей: клинической и экспериментальной.

Клиническую часть – проспективное исследование, в котором приняли участие 32 женщины в возрасте 47,2±7,2 года (от 35 до 62 лет), осуществляли на базе медицинского центра «Нетипичная клиника» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Критерии включения:

1) наличие у обследуемых жалоб на снижение тонуса кожи и морщины в периорбитальной области и на шее;

2) подписанное добровольное информированное согласие на выполнение процедур;

3) физическая возможность прохождения всех процедур согласно протоколу исследования, включая явку на контрольный визит.

Критерии невключения:

1) беременность и период лактации;

2) пластические операции в области лица и шеи менее чем за 12 месяцев до начала исследования;

3) проведение других инъекционных или аппаратных процедур в области лица и шеи менее чем за 1 месяц до начала исследования и в период участия;

4) тяжелые соматические и инфекционные заболевания в стадии декомпенсации;

5) прохождение лечения по поводу онкопатологии любой локализации.

Критериями исключения были отказ обследуемых лиц от участия в исследовании на любом из этапов и развитие нежелательных явлений после проведения процедур за время участия в исследовании.

Фотодокументирование и измерение параметров кожи проводились одним и тем же врачом-исследователем, в одном помещении при стандартных условиях температуры и влажности воздуха. До начала измерений кожу пациентов очищали с помощью мицеллярного раствора и высушивали бумажной салфеткой.

На 1-м визите все испытуемые подписывали информированное согласие, заполняли анкету участника об особенностях образа жизни и домашнего ухода за кожей вокруг глаз и области шеи, а также специализированный опросник – модифицированный дерматологический индекс качества жизни (мДИКЖ). На контрольном визите все участники повторно заполняли мДИКЖ, а также отвечали на вопрос шкалы удовлетворенности результатом проведенной эстетической коррекции (от англ. Global Aesthetic Improvement Scale – GAIS), которая оценивает полученный результат в баллах от -1 до 3, где:

-1 – указывает на состояние «хуже, чем было»;

0 – отсутствие изменений;

1 – состояние немного лучше первоначального;

2 – состояние значительно лучше первоначального;

3 – полная удовлетворенность результатом, заметные положительные изменения.

Применяемая шкала предполагает оценку исследуемых параметров как врачом-исследователем, так и непосредственно обследуемым, после чего результат суммируется.

Дополнительно врач на первом и контрольном визитах определял глубину морщин по шкале, предложенной Г. Лемперле с коллегами [8], в 3-х точках: латеральный край орбиты на уровне наружного кантуса глаза справа и слева, середина шеи по центральной линии. Указанная шкала предполагает сравнение состояния кожи пациента с визуальной шкалой и оценивает результат в баллах от 0 до 5, где:

0 – нет морщин, кожа гладкая;

1 – еле заметная морщина, которая появляется при активной мимике и полностью исчезает в покое;

2 – мелкая морщина, видимая, но неглубокая, выглядит как тонкая линия на поверхности кожи;

3 – морщина средней глубины, четко выраженная, создает рельеф, хорошо заметна в покое;

4 – глубокая морщина, с отчетливыми краями;

5 – очень глубокая морщина или складка, иногда с избытком кожи.

Инструментальное измерение глубины морщин производили с помощью дерматоскопии аппаратом «Aramo Smart Lite» («Aramo», Южная Корея) (ASL) в варианте исполнения ASL-300 под 30-кратным увеличением, дополненного программным обеспечением «Solutionist» («Aramo», Южная Корея, РЗН 2018/6802), в 10 точках. Расположение точек измерения представлено на рисунке 1.

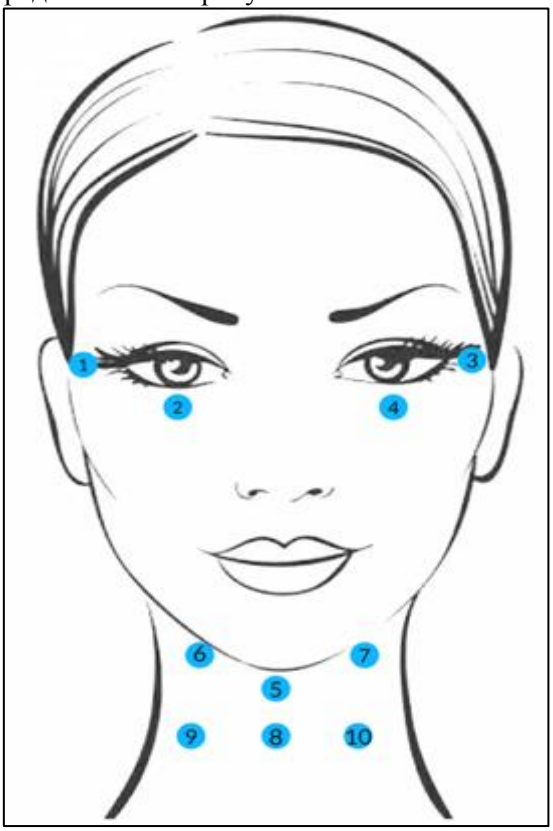


Рис. 1. Топография точек измерения.

Индекс массы тела (ИМТ) обследуемых женщин рассчитывали по общепринятой формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост}^{2}\text{ (м)}}$$

Всем пациенткам проводили процедуры обработки кожи методом низкотемпературной плазмы (НПЦ «Плазма», Россия, РЗН 2016/4374) в режиме генерации плазменного факела – 1,5 л/мин по шкале ротамера с высокой интенсивностью струи. Экспозиция составляла по 5 мин на каждую периорбитальную зону и 15 мин – на область шеи. Всего выполняли 3 процедуры обработки кожи каждые 2 недели, контрольные замеры – спустя 1 месяц после последнего визита.

Экспериментальную часть осуществляли на базе Института цитологии Российской академии наук (г. Санкт-Петербург, Россия).

Для исследования использовали линию мезенхимальных стромальных клеток человека – DF-2 (фибробласты человека, донор – женщина, 44 года). Выбранная линия соответствовала критериям Международного общества клеточной терапии и была получена из «Коллекции культур клеток позвоночных» Института цитологии РАН. Клетки культивировали в стандартных условиях (37 °C, 5% CO^2, влажность – 90%) в среде DMEM/F12 («Биолот», Россия) с 10% фетальной бычьей сывороткой («Hyclone», США). Пересев производили при достижении субконфлюэнтного монослоя. Отсутствие бактериальной, грибковой или микоплазменной контаминации клеточных линий подтверждали микробиологическим анализом. Динамику культивирования оценивали с помощью инвертированного микроскопа («Nikon», Япония), оснащенного объективами с увеличением 20× и 40×.

Полученный монослой клеток фибробластов обрабатывали плазменным факелом (НПЦ «Плазма», Россия, РЗН 2016/4374) в режиме генерации – 1,5 л/мин по шкале ротамера с высокой интенсивностью струи в течение 15 сек. Контрольные образцы оставляли без обработки.

Для оценки окислительного стресса была изучена экспрессия генов каталазы и супероксиддисмутазы-2 – ферментов, принимающих участие в начальных реакциях антиоксидантной защиты клеток. Общую рибонуклеиновую кислоту (РНК) выделяли из клеток DF-2 с применением набора «Dia-M» (Россия) в течение 1 часа после воздействия гелиевой низкотемпературной плазмой. Синтез комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) и амплификацию проводили с помощью набора «BioMaster HS-qPCR SYBR Blue» («Biolabmix», Россия) на системе «CFX96 Touch Real-Time PCR» («Bio-Rad», США). Протокол включал 40 циклов амплификации с тремя техническими повторами. Ген-специфические пары праймеров («Евроген», Россия), использованные для полимеразной цепной реакции в реальном времени, представлены в таблице 1. Температура отжига в обоих случаях

составляла 60 ºС. В качестве негативного контроля применяли амплификацию генов домашнего хозяйства глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и β-актина.

Таблица 1

Ген-специфические пары праймеров

Целевой ген	Последовательность праймера
супероксид-дисмутазы-2	Прямой 5'- CTGGACAAACCTCAGCCCTAAC -3'
	Обратный 5'- AACCTGAGCCTTGGACACCAAC -3'
каталазы	Прямой 5'- GTGCGGAGATTCAACACTGCCA -3'
	Обратный 5'- CGGCAATGTTCTCACACAGACG -3'
глицеральде-гид-3-фосфат-дегидрогеназы	Прямой 5'-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3'
	Обратный 5'-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3'
β-актина	Прямой 5'-TCAAGATCATTGCTCCTCCTGA-3'
	Обратный 5'-ACGCAGCTCAGTAACAGTCC-3'

Статистический анализ выполняли с помощью программного пакета «Statistica 10.0» («StatSoft», США). Количественные показатели приведены в виде M±σ, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратичное отклонение. Для оценки достоверности различия сравниваемых показателей использовали комплекс статистических критериев: при нормальном распределении применяли параметрические методы, при отличающемся от нормального распределении – непараметрические критерии. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая часть

ИМТ участниц исследования (n=32) составил 19,3±2,5 кг/м^2, что указывало на отсутствие у них избыточного веса. В течение всего исследования (2 месяца) жалоб на нежелательные явления после проведенных процедур не было.

Показатель мДИКЖ на момент включения в исследование был 7,5±3,4 балла, на завершающем визите – 4,1±2,8; зарегистрировано достоверное уменьшение значения в динамике ($p<0,001$), что отражает улучшение качества жизни после проведенных процедур.

Значение инструментальной оценки глубины морщин в исследуемых точках и результаты оценки глубины морщин по шкале Лемперле представлены в таблице 2. Согласно аппаратной оценке, в динамике было значимое ($p<0,05$) уменьшение глубины морщин в 3-х точках измерения, расположенных в периорбитальной зоне. По шкале Лемперле наблюдали достоверное ($p<0,05$) уменьшение глубины морщин во всех анализируемых точках.

Таблица 2

Глубина морщин в исследуемых точках в динамике

Глубина морщин, инструментальная оценка, усл. ед.			
Точки измерения	Первый визит	Завершающий визит	p
T1	26,3±7,6	19,5±6,1	0,0006
T2	28,2±8,8	24,5±6,4	0,02
T3	25,1±10,1	19,3±5,9	0,006
T4	25,3±6,6	23,5±7,3	0,1
T5	8,2±5,3	7,1±3,7	0,3
T6	12,7±6,7	11,0±5,5	0,2
T7	13,8±6,9	12,6±6,8	0,4
T8	9,8±6,5	8,0±4,3	0,17
T9	12,5±8,0	11,5±5,4	0,4
T10	12,5±7,7	12,0±5,2	0,73
Глубина морщин, шкала Лемперле, балл			
Правый глаз	2,69±1,06	1,8±1,06	0,0000001
Левый глаз	2,78±1,04	2,13±1,13	0,000001
Шея	3,13±0,98	2,0±1,02	0,0000001

При анализе данных GAIS отмечено, что и врач, и обследуемые женщины были удовлетворены результатами выполненных процедур, суммарное значение составило 4,5±1,0 балла. При этом балл по оценке врача был 2,4±0,6; по оценке участниц исследования – 2,1±0,6. Достоверного различия удовлетворенностью результата со стороны врача и пациенток не выявлено.

Пример фотодокументирования результата процедур приведен на рисунке 2.



Рис. 2. Пациентка, 51 год. Эстетический результат через 1 месяц после окончания курса гелиевой низкотемпературной плазмы. Визуально наблюдаются уменьшение глубины морщин, сокращение кожного лоскута верхнего века, улучшение тона и тонуса кожи периорбитальной области.

Экспериментальная часть

Показатель экспрессии гена каталазы на фибробластах после обработки гелиевой низкотемпературной плазмой составил 0,7±0,07, в контрольных образцах – 1,2±0,1 (p=0,04). Значение, характеризующее экспрессию гена супероксиддисмутазы на фибробластах, после обработки было 1,6±0,08, без обработки – 2,1±0,07 (p=0,03). Таким образом, после воздействия гелиевой низкотемпературной плазмой отмечены статистически значимые меньшие показатели экспрессии генов оксидативного стресса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результата проведенных эстетических процедур в практической работе врача связана с определенными сложностями, поскольку самовосприятие внешности пациентом зависит не только от объективных характеристик состояния кожи, но и от психологического статуса человека [8]. Применение шкал и опросников помогает комплексно охарактеризовать эффективность выполненной коррекции инволюционной атрофии кожи. В проведенном исследовании все участники продемонстрировали достоверное улучшение качества жизни согласно мДИКЖ и высокую степень удовлетворенности эстетическими результатами по шкале GAIS.

В 2001 г. Lemperle G. с соавторами была предложена визуальная шкала оценки глубины морщин, подтвержденная методом силиконовых слепков, которая позволяет врачу в баллах оценить степень выраженности морщин на разных участках лица и шеи до и после проведенных процедур [9]. Нами установлено статистически значимое уменьшение глубины морщин во всех точках исследования. При этом аппаратная оценка методом дерматоскопии показала достоверное уменьшение глубины морщин в периорбитальной зоне справа и слева, но не на шее. Полученный результат, вероятно, связан с особенностями оценки: визуальная шкала предполагает анализ всей анатомической области, дерматоскопическое исследование измеряет глубину морщины в конкретной точке.

Накопительный эффект после курса процедур обработки кожи низкотемпературной плазмой был продемонстрирован в публикации Шемшук М.И. с коллегами [5], что соотносится с полученными нами данными. В указанной работе проведено ультразвуковое исследование эпидермиса и дермы в начале и после курса процедур низкотемпературной атмосферной плазмы; наиболее выраженный результат сглаживания морщин отмечен в области наружного угла глаза; в нашем исследовании также зарегистрировано значимое уменьшение выраженности морщин в периорбитальной области.

Свободные радикалы участвуют во многих биохимических реакциях в организме, в небольшом количестве поддерживают функциональную активность клеток; однако их избыток приводит к окислительному стрессу и ускоряет процессы старения [10]. Собственная антиоксидантная система организма включает ферментативные и неферментативные механизмы и реализуется за счет каскадов химических реакций [11].

Bhartiya P. с сотрудниками было выявлено увеличение экспрессии генов каталазы и супероксиддисмутазы на культурах фибробластов к концу 12 недели периодической обработки атмосферной низкотемпературной плазмой [12]. При этом в течение исследования наблюдали нелинейные изменения экспрессии указанных генов, что может указывать на период адаптации клеток. Нами обнаружено достоверное снижение экспрессии генов каталазы и супероксиддиссмутазы-2 в ближайшем периоде (1 ч) после однократной обработки плазменным факелом гелиевой низкотемпературной плазмы в течение 15 сек. Полученные данные мы связываем с изменением каскадного пути антиоксидантной защиты клетки и модуляции ответа фибробластов в ближайший период после воздействия гелиевой низкотемпературной плазмой.

ВЫВОДЫ

Таким образом, использование низкотемпературной плазмы представляется перспективным направлением эстетической медицины, направленным на коррекцию инволюционных изменений в анатомически деликатных зонах. Влияние на систему окислительного стресса является одним из механизмов воздействия указанной методики, однако необходимы дополнительные исследования для уточнения других клеточных и тканевых механизмов и формирования оптимальных протоколов коррекции.

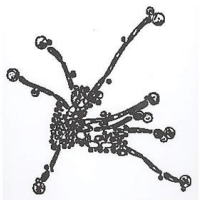
ЛИТЕРАТУРА

1. *Мантурова Н.Е., Городилов Р.В., Кононов А.В.* Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2010; 1: 88-92. [Manturova N.E., Gorodilov R.V., Kononov A.V. Skin ageing: mechanism of development and structural changes. Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2010; 1: 88-92 (In Russ)].

2. *Истранов А.Л., Шабалин А.А., Диомидов И.А., Решетов И.В.* Анатомия старения: углубленный анализ зон лица. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2025; 28 (2): 30-39. [Istranov A.L., Shabalin A.A., Diomidov

I.A., Reshetov I.V. Anatomy of aging: in-depth analysis of facial zones. Issues of Reconstructive and Plastic Surgery. 2025; 28 (2): 30-39 (In Russ.)]. doi: 10.52581/1814-1471/93/03
3. *Young M.B., Lai W., Kononov T., Zahr A.S.* A Rejuvenating treatment targeting "tech neck" lines and wrinkles in Chinese women: A prospective, open-label, single-center study. J. Cosmet. Dermatol. 2023; 22 (1): 226-235. doi:10.1111/jocd.15497
4. *Busco G., Robert E., Chettouh-Hammas N., et al.* The emerging potential of cold atmospheric plasma in skin biology. Free Radic. Bio.l Med. 2020; 161: 290-304. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.004
5. *Шемшук М.И., Короткий В.Н., Серов Д.Н. и др.* Низкотемпературная атмосферная плазма в коррекции возрастных изменений кожи лица. Вестник РГМУ. 2018; 2: 60-66. [Shemshuk M.I., Korotkij V.N., Serov D.N., et al. Low-temperature atmospheric plasma in the correction of age-related skin changes. Vestnik RGMU. 2018; 2: 60-66 (In Russ.)]. doi.org/10.24075/vrgmu.2018.018
6. *Khalaf A.T., Abdalla A.N., Ren K., Liu X.* Cold atmospheric plasma (CAP): a revolutionary approach in dermatology and skincare. Eur. J. Med. Res. 2024; 29 (1): 487. doi: 10.1186/s40001-024-02088-9
7. *Marches A., Clement E., Albérola G., et al.* Cold atmospheric plasma jet treatment improves human keratinocyte migration and wound closure capacity without causing cellular oxidative stress. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23 (18): 10650. doi:10.3390/ijms231810650
8. *Шахнович А.А., Рагимова А.А., Самушия М.А., Ефремов А.А.* Психический статус пациентов в косметологии как предиктор удовлетворенности эстетическими процедурами и психометрические шкалы для его оценки (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2019; 2 (26): 5-11. [Shakhnovich A.A., Ragimova A.A., Samushiya M.A., Efremov AA. Mental status of patients in cosmetology as predictor of satisfaction with aesthetic procedures and psychometric scales for its assessment (literature review). Medical alphabet. 2019; 2 (26): 5-11. (In Russ.)]. doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-5-11
9. *Lemperle G., Holmes R.E., Cohen S.R., Lemperle S.M.* A classification of facial wrinkles. Plast. Reconstr. Surg. 2001; 108 (6): 1735-50; doi: 10.1097/00006534-200111000-00048
10. *Кузник Б.И., Линькова Н.С., Ивко О.М.* Оксидативный стресс, старение и короткие пептиды. Успехи физиологических наук. 2021; 52 (2): 13-20. [Kuznik B.I., Linkova N.S., Ivko O.M. Oxidative stress, aging and short peptides. Advances in Physiological Sciences. 2021; 52 (2): 13-20 (In Russ.)]. doi:10.31857/S0301179821020041
11. *Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В.* Молекулярные механизмы старения: роль окислительного стресса и эпигенетических модификаций. Успехи геронтологии. 2019; 32 (1-2): 20-28. [Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Molecular mechanisms of aging: The role of oxidative stress and epigenetic modifications. Advances in Gerontology. 2019; 32(1-2): 20-28. (In Russ.)]
12. *Bhartiya P., Kaushik N., Nguyen L.N., et al.* Periodic exposure of plasma-activated medium alters fibroblast cellular homoeostasis. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23 (6): 3120. doi: 10.3390/ijms23063120

Поступила в редакцию журнала 07.09.26
Принята к печати 24.09.26



Проблемы медицинской микологии
Problems in Medical Mycology
2026, Т.28, №3

DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-66-73
УДК: 616.594.171.2:614.253.81:616.155.392:616-08

Для цитирования: *Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кочнева Н.А., Степанова А.Ю.* Инвазивный кандидоз и колонизация различных локусов у детей с лейкозами, находящихся на стадии интенсивного лечения. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 66-73. doi:10.24412/1999-6780-2026-3-66-73

For citation: *Boronina L.G., Samatova E.V., Kochneva N.A., Stepanova A.U.* Invasive candidiasis and colonization of various sites in children with leukemia undergoing intensive treatment. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 66-73. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-66-73

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ И КОЛОНИЗАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКУСОВ У ДЕТЕЙ С ЛЕЙКОЗАМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАДИИ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

[1,2]Боронина Л.Г. (профессор)*, [2]Саматова Е.В. (медицинский микробиолог), [2]Кочнева Н.А. (начальник отдела лабораторной диагностики, медицинский микробиолог), [2]Степанова А.Ю. (медицинский микробиолог)

[1]Уральский государственный медицинский университет (кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики); [2]Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

Частота обнаружения микромицетов среди положительных проб у детей с лейкозом на протяжении изученного периода была практически на одном уровне: 2023 г. – 21,2%, 2024 г. – 27,7%, 2025 г. – 24,7%. По данным нашего локального мониторинга, лидирующим видом является Candida albicans. Доля ее выделения со слизистых оболочек верхних дыхательных путей составила 66,3%, из аспирата эндотрахеальной трубки – 51,7%, бронхоальвеолярного лаважа – 42,9%, из мочи – 36,8%, из крови – 30%, из раневого отделяемого 69,8%. Доля проб крови, в которых выявлены микромицеты, составила 21%, что подтверждено выделением соответствующих микромицетов из крови. Чувствительность дрожжей к большинству применяемых антимикотиков оставалась на высоком уровне. В ходе нашей работы установлено, что в локальные протоколы требуется внесение обследования детей с лейкозами, поступающих в стационар, на микромицеты методом количественного микробиологического исследования мочи, мазков со слизистых оболочек верхних дыхательных путей и при необходимости – мазков из наружных половых органов, раневого отделяемого.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, колонизация, микромицеты, онкогематология, дети

INVASIVE CANDIDIASIS AND COLONIZATION OF VARIOUS SITES IN CHILDREN WITH LEUKEMIA UNDERGOING INTENSIVE TREATMENT

[1,2]Boronina L.G. (professor), [2]Samatova E.V. (medical microbiologist), [2]Kochneva N.A. (head of the laboratory diagnostics department, medical microbiologist), [2]Stepanova A.U. (medical microbiologist)

[1]Ural State Medical University (Department of Clinical Laboratory Diagnostics and bacteriology); [2]Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

The frequency of detecting micromycetes among positive samples in children with leukemia remained virtually unchanged throughout the study period: 21,2% in 2023, 27,7% in 2024, and 24,7% in 2025. According to our local monitoring data, the leading species is Candida albicans. The proportion of its isolation from the mucous membranes of the upper respiratory tract was 66,3%, from the aspirate of the endotracheal tube – 51,7%, from bronchoalveolar lavage – 42,9%, from urine – 36,8%, from blood – 30%, and from wound discharge – 69,8%. The incidence of invasive mycoses is 21%, which is confirmed by the isolation of the corresponding micromycetes from the blood. The sensitivity of the yeast to most of the antimycotics used remained at a high level. During our work, we established that local protocols require the inclusion of examinations for micromycetes in children with leukemia admitted to the hospital, using the method of quantitative microbiological analysis of urine, smears from the mucous membranes of the upper respiratory tract, and, if necessary – smears from the external genital organs, wound discharge.

Key words: invasive candidiasis, colonization, micromycetes, oncohematology, children

* Контактное лицо: Боронина Любовь Григорьевна,
e-mail: boroninalg@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что микромицеты могут вызывать микозы различной локализации и микогенную сенсибилизацию у пациентов разного возраста и профиля заболевания. При этом грибы рода *Candida* у детей являются основными возбудителями инвазивных микозов с увеличивающейся частотой за последние десятилетия [1-3]. Ориентировочное суммарное число случаев инвазивного кандидоза в год, регистрируемых в мире, составляет около 250 000, при этом распространенность зависит от региона и популяции больных. Основную группу риска по развитию инвазивного кандидоза составляют дети с онкогематологическими заболеваниями, особенно в нейтропении [1, 4, 5]. При этом клиническая картина инвазивного кандидоза, как правило, неспецифична и чаще всего имеет общеклинические признаки инфекционного процесса, что может привести к поздней диагностике и несвоевременному началу антимикотической терапии [1].

Оценка реальной частоты развития инвазивного кандидоза у детей с онкологическими заболеваниями затруднена различиями в использовании методов диагностики и их последующей трактовке, особенностями популяции пациентов, трудностями в идентификации микромицетов в случаях проведения профилактической или эмпирической антифунгальной терапии, которая, как правило, и назначается при поступлении [6, 7]. Лечение на основании результатов микробиологического исследования, являющегося «золотым стандартом», часто требует отсрочки на 48-72 часа в связи с разной скоростью роста культур микромицетов в зависимости от вида или микотической нагрузки, а также с низкой чувствительностью методики в целом (30-50%) [8, 9].

Все вышеперечисленное делает локальный мониторинг видового состава и резистентности грибов рода *Candida* таким же актуальным, как мониторинг за резистентностью бактерий к антимикробным препаратам.

Цель исследования: изучить колонизацию микромицетами, частоту инвазивного кандидоза у детей с лейкозами в стадии интенсивного лечения и чувствительность *in vitro* к антимикотикам дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты микробиологических исследований, давшие рост микроорганизмов в клиническом материале, полученном от детей с онкогематологическими заболеваниями, находившихся на лечении в ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» с диагнозами «острый лимфобластный лейкоз», «острый миелобластный лейкоз».

Изучено 1845 образцов биологического материала, поступивших в лабораторию клинической микробиологии с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2025 г., выделенных от 1339 пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет. Структура клинического материала была следующей: аспират из эндотрахеальной трубки (в 2023 г. – n=5, в 2024 г. – n=19, в 2025 г. – n=60), моча (в 2023 г. – n=119, в 2024 г. – n=166, в 2025 г. – n=214), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) (в 2023 г. – n=16, в 2024 г. – n=13, в 2025 г. – n=25), мазки со слизистой оболочки верхних дыхательных путей (в 2023 г. – n=294, в 2024 г. – n=296, в 2025 г. – n=278), кровь (в 2023 г. – n=21, в 2024 г. – n=45, в 2025 г. – n=29), центральный венозный катетер (ЦВК) (в 2023 г. – n=7, в 2024 г. –n=11, в 2025 г. – n=9), мазки из наружных половых органов (в 2023 г. – n=20, в 2024 г. – n=4, в 2025 г. – n=14), раневое отделяемое (в 2023 г. – n=46, в 2024 г. – n=53, в 2025 г. – n=81).

Взятие и доставку образцов биоматериала для микробиологического исследования выполняли с использованием стерильной одноразовой ёмкости согласно действующей нормативной документации [10].

Посев аспирата из эндотрахеальной трубки и мазков со слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП) проводили ручным полуколичественным методом на питательные среды Эндо, желточно-солевой, кровяно-сывороточный, шоколадный агары (последний помещали в капнофильную атмосферу, обогащённую 5% CO_2), агар Сабуро. Посевы инкубировали 24-48 ч. при +37 °С в аэробных условиях и в CO_2-инкубаторе с ежедневным просмотром. Посев мазков из наружных половых органов осуществляли так же, как из ВДП, только вместо кровяно-сывороточного использовали 5% кровяно-сывороточно-дрожжевой агар. Пробы с раневым содержимым дополнительно засевали на предварительно регенерированную тиогликолевую среду, инкубировали 5 суток при +37 °С в аэробных условиях с ежедневным просмотром. Посев мочи проводили по методу Айзенберга на 5% кровяной агар, посевы инкубировали 24-48 ч. при +37 °С в аэробных условиях с ежедневным просмотром [11]. В связи с тем, что мочу собирали одноразовым катетером, диагностически значимым принимали обнаружение условно-патогенных микроорганизмов в 10^2 КОЕ/мл. Посев БАЛ выполняли ручным количественным методом: из разведения 10^{-1} – на питательные среды Эндо, желточно-солевой, кровяно-сывороточный, шоколадный агары (последний помещали в капнофильную атмосферу, обогащённую 5% CO_2), агар Сабуро; из разведения 10^{-3}, 10^{-5}, 10^{-7} – на кровяно-сывороточный и шоколадный агары (последний помещали в капнофильную атмосферу, обогащённую 5% CO_2). Посевы инкубировали 24-48 ч. при +37 °С в аэробных условиях и в CO_2-инкубаторе с ежедневным просмотром.

Сбор крови осуществляли у постели больного в специальные коммерческие флаконы до начала антибактериальной терапии или перед введением очередной дозы и транспортировали в лабораторию клинической микробиологии в специализированном термоконтейнере немедленно.

Для посева крови, забранной из интактной вены и/или катетера, использовали системы для гемокультур «Signal» («Oxoid», Великобритания), флаконы для автоматических анализаторов гемокультур – «BACTEC™FX» («Becton Dickinson», США), «BacT/ALERT 3D Select» («BioMerieux», Франция), «Autobio BC60» («Autobio Diagnostics Co.», КНР), BT («Zhuhai DL Biotech Co.», КНР), а также для визуального учета – бульон с сердечно-мозговым экстрактом с 0,025% SPS, CO_2 и вакуумом («Condalab», Испания). Выбор флаконов определяли по их наличию в лаборатории. При исследовании крови количественный учет не проводили, так как это в норме стерильные локусы, и диагностическое значение имеет сам факт роста микроорганизма.

Посев из центрального венозного катетера (ЦВК) выполняли полуколичественным методом по Maki D. на кровяно-сывороточный агар (инкубировали при 37°С в атмосфере 5% CO_2 в течение 72 ч) и погружением катетера в сахарный бульон для изучения его внутреннего канала (инкубация при 37 °С в течение 3 суток с ежедневным наблюдением) [12]. Катетер считали колонизированным при обнаружении условно-патогенных микроорганизмов в ≥ 15 КОЕ/катетер.

Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных, ферментативных свойств по общепринятым методам. Идентификацию микроорганизмов осуществляли на MALDI-ToF масс-спектрометре «Autof MS 1000» («Autobio Diagnostics Co.», КНР).

Для определения маннанового антигена в крови применяли тест-систему для иммуноферментного анализа «Platelia *Candida* Ag Plus» («Bio-Rad», Франция).

Тестирование чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам выполняли на плашках «Sensititre ™ YeastOne» («YO10, Thermo Scientific», Великобритания).

Чувствительность дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам оценивали согласно клиническим рекомендациям [13-15].

Ввод данных, статистическую и аналитическую обработку проводили с помощью программ: компьютерной системы микробиологического мониторинга «Микроб-2», «Microsoft Excel 2010», лабораторной информационной системы «Ариадна» (версия 3 от 03.2017 по ТУ 32.50.5-00113886614-2017. Регистрационное удостоверение № РЗН 2018/6977 от 10.07.2018), «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота обнаружения микромицетов среди положительных проб в 2023 г. составила 21,2%, в 2024 г. – 27,7%, в 2025 г. – 24,7%. Число положительных проб небольшое, а микромицетов – еще меньше, так как пациенты с онкогематологическим заболеванием, находясь в стационаре, получают, как правило, антибиотики широкого спектра и антимикотики.

Видовой спектр микромицетов, выделенных из соответствующего клинического материала от детей с онкогематологическими заболеваниями, по годам представлен в таблицах 1-7.

Таблица 1

Частота обнаружения микромицетов при культуральном исследовании ВДП

Виды микроорганизмов	2023 г.		2024 г.		2025 г.	
	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*
Candida albicans	56	71,7	68	61,3	61	67,8
Candida parapsilosis	7	9	4	3,6	1	1,1
Candida dubliniensis	7	9	17	15,3	16	17,8
Nakaseomyces (Candida) glabratus	1	1,3	7	6,3	-	-
Candida inconspicua	-	-	-	-	1	1,1
Meyerozyma (Candida) guilliermondii	1	1,3	3	2,7	1	1,1
Kluyveromyces marxianus (Candida kefyr)	5	6,4	-	-	-	-
Clavispora (Candida) lusitaniae	-	-	4	3,6	-	-
Candida rugosa	-	-	-	-	1	1,1
Candida boidinii	-	-	1	0,9	-	-
Candida orthopsilosis	-	-	-	-	1	1,1
Saccharomyces cerevisiae	-	-	6	5,4	3	3,3
Pichia kudriavzevii (Candida krusei)	1	1,3	-	-	5	5,6
Trichosporon faecale	-	-	1	0,9	-	-
Всего	**78**	**100**	**111**	**100**	**90**	**100**

***** процент от числа выделенных изолятов.

Безусловно, наибольший спектр микромицетов наблюдали на слизистой оболочке ВДП, при этом в большинстве случаев это были представители грибов рода *Candida,* среди которых лидировали *C. albicans* (66,3%)*;* достоверных различий по годам не выявлено. По литературным данным, колонизация слизистых оболочек зева *Candida* spp. имеет место у 48,8% детей, при этом *C. albicans* является ведущим микромицетом [16]. С одной стороны, заселение слизистых оболочек ВДП не свидетельствует об инфекции, но необходимо для динамического слежения за пациентом, так как доказано, что колонизация *Candida* spp. нескольких областей, не граничащих между собой, увеличивает вероятность развития инвазивного микоза у детей, больных острым лейкозом [16].

Таблица 2

Частота обнаружения микромицетов при культуральном исследовании аспирата из эндотрахеальной трубки

Виды микроорганизмов	2023 г.		2024 г.		2025 г.	
	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*
Candida albicans	3	75	5	100	7	53,8
Candida parapsilosis	1	25	-	-	2	15,3
Pichia kudriavzevii (Candida krusei)	-	-	-	-	1	7,8
Candida tropicalis	-	-	-	-	2	15,3
Aspergillus fumigatus	-	-	-	-	1	7,8
Всего	**4**	**100**	**5**	**100**	**13**	**100**

***** процент от числа выделенных изолятов.

Частота обнаружения грибов в положительных образцах аспирата из эндотрахеальной трубки была меньше (26,2%), чем со слизистых оболочек ВДП (32,2%). Это, вероятно, связано с тем, что данный материал забирали только от реанимационных пациентов, которые находились на ИВЛ, а для данной категории детей проводится более агрессивная противогрибковая терапия. Среди микромицетов также лидировали *C. albicans* (51,7%), но в 2025 г. изолирован плесневый гриб *Aspergillus fumigatus*. Выявление микромицетов в аспирате из эндотрахеальной трубки может свидетельствовать о ее колонизации; для окончательного принятия решения о значении выделенных грибов необходимо повторное культуральное исследование с определением имеющегося нарастания количества данного микромицета.

Таблица 3

Частота обнаружения микромицетов при культуральном исследовании БАЛ

Виды микроорганизмов	2023 г.		2024 г.		2025 г.	
	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*
Candida albicans	1	16,6	3	49,9	5	55,6
Pichia kudriavzevii (Candida krusei)	-	-	1	16,7	-	-
Candida dubliniensis	1	16,6	-	-	1	11,1
Saccharomyces cerevisiae	2	33,6	-	-	1	11,1
Candida lambica	1	16,6	-	-	1	11,1
Cryptococcus neoformans	1	16,6	-	-	1	11,1
Fusarium proliferatum	-	-	1	16,7	-	-
Meyerozyma (Candida) guilliermondii	-	-	1	16,7	-	-
Всего	**6**	**100**	**6**	**100**	**9**	**100**

***** процент от числа выделенных изолятов.

За изучаемый период в положительных образцах БАЛ микромицеты обнаруживали в 38,9% случаев. В данном клиническом материале *C. albicans* лидировали только в 2024 г., а в целом за период исследования составили 42,9%. Хотя инвазивный кандидоз и аспергилез являются наиболее частыми инвазивными грибковыми инфекциями у онкогематологических больных, сообщается об инфекциях, вызванных и другими плесневыми грибами, такими как виды *Fusarium* [17]. Поэтому интересным представляется клинико-лабораторный случай одновременного выявления из БАЛ ассоциации грибов *Fusarium proliferatum* и *Meyerozyma (Candida) guilliermondii.*

Пациент М., 6 лет, рецидив острого миелобластного лейкоза, фебрильная лихорадка. 20.06.24 г. в лабораторию клинической микробиологии поступил БАЛ, из которого сразу были выполнены мазок с калькофлуором белым и количественный посев на грибы. При микроскопии мазка выявлен септированный мицелий со вздутиями (Рис. 1).

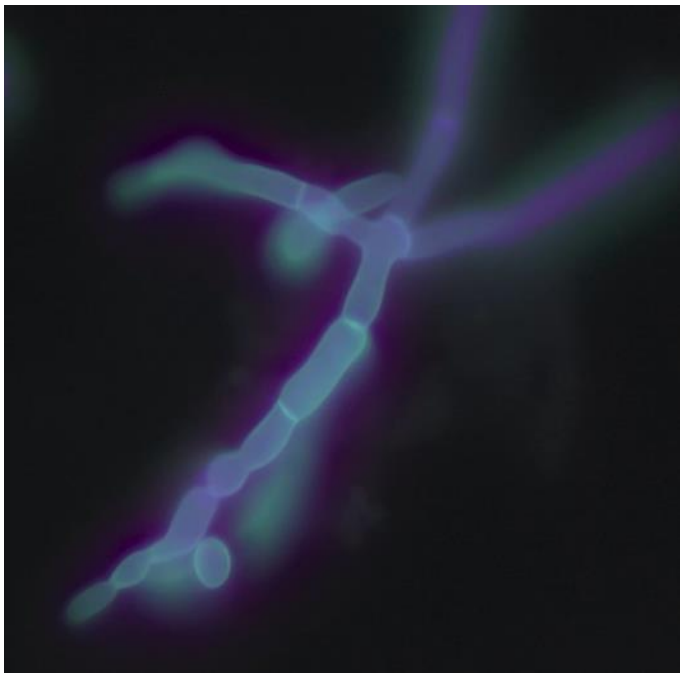


Рис. 1. Прямая люминесцентная микроскопия БАЛ с калькофлуором белым (ув. 400х).

Культуральным методом выделены в 10^3 КОЕ/мл *F. proliferatum, M. guilliermondii* (Рис. 2).

Из двух проб крови на стерильность и грибы от 20.06.24 г. обнаружен рост только *F. proliferatum.* В пробе мочи на стерильность и грибы от 20.06.24 г. роста микроорганизмов и грибов не наблюдали.



А



Б

Рис. 2. **А** – рост *F. proliferatum* на среде Сабуро (37 °С, 5 сутки), **Б** – рост *M. guilliermondii* после рассева на среде Сабуро (37 °С, 3 сутки).

Поскольку фузариоз является редкой инфекцией, его диагностика и лечение представляют сложную проблему. У больных с ослабленным иммунитетом, в основном у детей, фузариоз протекает как тяжелое, диссеминированное заболевание, которое является наиболее частой и сложной клинической формой этой инфекции, составляющей примерно 70% всех случаев [17]. И в представленном клиническом наблюдении, к сожалению, ребенок умер 23.06.24 г. в 7.00. В аутопсийном материале: из крови – рост микроорганизмов не обнаружен, из ткани легкого – *F. proliferatum*, из ткани селезенки – *F. proliferatum* и *M. guilliermondii*.

Таблица 4

Частота обнаружения микромицетов при культуральном исследовании мочи

Виды микроорганизмов	2023 г.		2024 г.		2025 г.	
	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*
Candida albicans	4	57,2	7	30,4	10	37
Candida parapsilosis	3	42,8	2	8,8	5	18,5
Pichia kudriavzevii (Candida krusei)	-	-	2	8,8	5	18,5
Saccharomyces cerevisiae	-	-	6	26	2	92,5
Kluyveromyces marxianus (Candida kefyr)	-	-	-	-	1	3,7
Nakaseomyces (Candida) glabratus	-	-	6	26	-	-
Saprochaete clavata	-	-	-	-	4	14,8
Всего	**7**	**100**	**23**	**100**	**27**	**100**

* процент от числа выделенных изолятов.

Частота выявления грибов в положительных образцах мочи за изучаемый период составила 11,4%. В большинстве случаев обнаружены представители грибов рода *Candida*, среди которых из года в год лидировали *C. albicans* (36,8%). Наличие микромицетов в моче создает угрозу развития уросепсиса.

Таблица 5

Частота обнаружения микромицетов при культуральном исследовании мазков из наружных половых органов

Виды микроорганизмов	2023 г.		2024 г.		2025 г.	
	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*
Candida albicans	1	25	1	100	2	28,6
Candida parapsilosis	-	-	-	-	1	14,3
Nakaseomyces (Candida) glabratus	3	75	-	-	-	-
Saprochaete clavata	-	-	-	-	4	57,1
Всего	**4**	**100**	**1**	**100**	**7**	**100**

* процент от числа выделенных изолятов.

Частота выявления грибов в положительных образцах из мазков наружных половых органов за изучаемый период – 31,6%. *C. albicans* выделялись каждый год и составили в среднем за изучаемый период 33%.

Таблица 6

Частота обнаружения микромицетов при культуральном исследовании раневого отделяемого

Виды микроорганизмов	2023 г.		2024 г.		2025 г.	
	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*
Candida albicans	8	61,5	12	80	10	66,7
Candida tropicalis	-	-	-	-	2	13,3
Candida dubliniensis	1	7,7	-	-	-	-
Saccharomyces cerevisiae	3	23,1	-	-	-	-
Candida parapsilosis	-	-	-	-	2	13,3
Pichia kudriavzevii (Candida krusei)	-	-	1	6,7	1	6,7
Aspergillus flavus	1	**7,7**	-	-	-	-
Всего	**13**	**100**	**15**	**100**	**15**	**100**

***** процент от числа выделенных изолятов.

Частота обнаружения грибов в положительных образцах раневого отделяемого за изучаемый период составила 23,8%, среди них на первом месте были *C. albicans* – 69,8%. Диагностика и лечение кандидозной раневой инфекции весьма проблематичны. Выделение *Candida* sp. из раны не является веским доказательством кандидозной раневой инфекции. Эти микромицеты могут лишь колонизировать рану, не приводя к инвазивному процессу. Однако в тех случаях, когда раневая инфекция сохраняется или прогрессирует на фоне терапии антибиотиками, особенно в случаях повторного выделения *Candida* sp. из раны, рекомендуется применять системные противогрибковые препараты.

Таблица 7

Частота обнаружения микромицетов при культуральном исследовании крови

Виды микроорганизмов	2023 г.		2024 г.		2025 г.	
	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*	Число изолятов	%*
Candida albicans	-	-	4	44,5	2	18,2
Meyerozyma (Candida) guilliermondii	-	-	2	22,2	-	-
Pichia kudriavzevii (Candida krusei)	-	-	-	-	3	27,3
Candida orthopsilosis	-	-	1	11,1	-	-
Fusarium proliferatum	-	-	2	22,2	-	-
Saprochaete clavata	-	**-**	-	-	6	54,5
Всего	**0**	**0**	**9**	**100**	**11**	**100**

***** процент от числа выделенных изолятов.

Доля проб крови, в которых выявлены микромицеты, составила 21%. Считается, что основными возбудителями при кандидемии (как наиболее частого варианта инвазивного кандидоза, составляющего 75-90% всех случаев) у детей с онкогематологическими заболеваниями являются *Candida albicans, Candida parapsilosis, Nakaseomyces glabratus (Candida glabrata), Candida tropicalis, Pichia kudriavzevii (Candida krusei),* реже – *Candida lusitaniae, Meyerozyma (Candida) guilliermondii, Candida rugosa, Kluyveromyces marxianus (Candida kefyr)* и др. [1], что подтверждено и результатами нашего исследования. Доля *C. albicans* за изучаемый период – 30%. В трех случаях выделение из крови *P. kudriavzevii* сопровождалось выявлением такого же микромицета из ЦВК, что свидетельствует о катетер-ассоциированной инфекции.

Обращает на себя внимание обнаруженный в 2025 г. в крови микромицет *Saprochaete clavata* (прежние названия – *Trichosporon clavatum и Geotrichum clavatum*), поскольку инвазивные микозы, ассоциированные с редкими дрожжеподобными патогенами, наиболее тяжело протекают и характеризуются высокой инвалидизацией и летальностью пациентов [18].

Девочка 3-х лет госпитализирована 30.12.24 г. в стационар Областной детской клинической больницы на следующий этап лечения после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гаплоТГСК). Стартовая терапия включала: азтреонам, завицефта, метронидазол, линезолид, амикацин, каспофунгин. Течение основного заболевания усугубилось сверхтяжелой кожной реакцией «трансплантат против хозяина», буллезным эпидермолизом, мукозитом. В связи с ухудшением состояния 10.10.25 г. пациентка переведена в отделение анестезиологии – реанимации и трансплантации костного мозга. В моче, поступившей в лабораторию клинической микробиологии 14.10.25 г., на 2 сутки обнаружены колонии *S. clavata*. Из крови от 16.10.25 г., забранной из ЦВК, на 2 сутки инкубации получен сигнал о положительном росте, при микроскопии осадка выявлены дрожжеподобные клетки. Стандартизованная для масс-спектрометрии пробоподготовка положительных гемокультур не дала результата, в связи с чем произведен высев на агар Сабуро, и только на следующий день культура идентифицирована как *S. clavata,* о чем сообщено в отделение с помощью телефонограммы. С 18.10.25 г. проведена коррекция антимикотической терапии с заменой каспофунгина на изавуконазол. Несмотря на это, пробы крови, поступавшие 20.10.25 г., положительные и лишь с 22.10.25 г. – отрицательные. С выделенных культур *S. clavata* поставлен планшет «YeastOne», ввиду отсутствия утвержденных пороговых значений интерпретацию полученных минимальных подавляющих концентраций (МПК) не осуществляли. Пробы мочи стали отрицательные с 29.10.25 г. Прокальцитониновый тест за наблюдаемый период – в норме. С-реактивный белок был 8,8 мг/л и увеличился

с момента выделения *S. clavata* до 16,4 мг/л. Описанный клинико-лабораторный случай демонстрирует сложность диагностики и подбора антимикотической терапии, связанной с отсутствием видоспецифических критериев определения антимикотической чувствительности к данному патогену в Российской Федерации, а также подтверждает важность постоянного микробиологического обследования пациентов с подозрением на инвазивные грибковые инфекции для получения раннего этиологического диагноза и, следовательно, адекватной противогрибковой терапии, особенно при глубоких и диссеминированных микозах.

Исходя из имеющихся критериев интерпретации результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам (пограничные значения МПК), в соответствии с нормативной документацией [15] к антимикотикам было протестировано 135 штамма с последующей трактовкой результатов (табл. 8).

Таблица 8

Чувствительность штаммов микромицетов к противогрибковым лекарственным средствам (в %)

Микромицет	Количество протестированных штаммов	Вориконазол	Флуконазол	Каспофунгин	Анидулафунгин	Амфотерицин В	Микафунгин	Позаконазол	Итраконазол
Candida albicans	85	83,5	83,5	100	100	100	100	98,8	98,8
Candida parapsilosis	16	68,7	68,7	100	100	100	100	100	93,7
Nakaseomyces (Candida) glabratus	9	-	дозозависимость	100	100	100	100	-	-
Pichia kudriavzevii (Candida krusei)	17	-	-	100	100	100	100	-	-
Candida tropicalis	5	100	100	100	100	100	100	100	100
Candida dubliniensis	3	100	100	-	100	100	100	100	100

Микромицеты, выделенные из мазков со слизистых оболочек ВДП, не тестировали к антимикотикам, так как их обнаружение расценивали как колонизацию. В целом чувствительность дрожжей к большинству применяемых противогрибковых препаратов оставалась на высоком уровне. Сниженная чувствительность отмечена к вориконазолу и флуконазолу у *C. albicans* (83,5%) и *C. parapsilosis* (68,7%).

В российских рекомендациях при использовании невидоспецифичных пограничных значений для *Candida* sp. есть данные только для флуконазола, для остальных антимикотиков указано обозначение «НД», что означает «недостаточно данных об активности лекарственного средства в отношении данного вида». Значение МПК можно включить в отчет о результатах исследования без указания категории чувствительности и в сопровождении комментариями, что и было нами сделано для других видов грибов, не указанных в таблице.

ВЫВОДЫ

Частота обнаружения микромицетов среди положительных проб на протяжении изученного периода оставалась практически на одном уровне: 2023 г. – 21,2%, 2024 г. – 27,7%, 2025 г. – 24,7%. Доля проб крови, в которых выявлены микромицеты, составила 21%. По данным нашего локального мониторинга, лидирующий вид – *Candida albicans*. Доля ее выделения со слизистых оболочек верхних дыхательных путей составила 66,3%, из аспирата эндотрахеальной трубки – 51,7%, из БАЛ – 42,9%, из мочи – 36,8%, из крови – 30%, из раневого отделяемого 69,8%. Чувствительность дрожжей к большинству применяемых антимикотиков была на высоком уровне. Исходя из нашей работы видно, что требуется внесение в локальные протоколы обследование детей с лейкозами, поступающих в стационар, на микромицеты с помощью количественного микробиологического исследования следующих локализаций: мочи, мазков со слизистых оболочек верхних дыхательных путей и при необходимости – мазков из наружных половых органов, раневого отделяемого.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Диникина Ю.В., Белогурова М.Б.* Инвазивный кандидоз у детей с онкологическими заболеваниями: эпидемиология, диагностика (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2018. 20 (4): 3-9. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Invasive Candidiasis in Children with Cancer: Epidemiology and Diagnosis (Review). Problems in Medical Mycology.2018. 20 (4): 3-9. (In Russ)].

2. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. М: Фармтек, 2017; 272 с. [Klimko N.N. Mycoses: Diagnosis and Treatment. A Guide for Physicians. 3rd ed., revised and expanded. Moscow: Pharmtec, 2017; 272 p. (In Russ)].

3. *Steinbach W.* Pediatric invasive candidiasis: epidemiology and diagnosis in children. Journal of Fungi. 2016; 2 (1): 5. doi: 10.3390/jof2010005

4. *Rosen G., Nielsen K., Glenn S.*, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005; 27 (3): 135-40. doi: 10.1097/01.mph.0000155861.38641.ca
5. *Веселов А.В., Козлов Р.С.* Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов (в вопросах и ответах). Клин микробиол. антимикроб. химиотер. 2016; 18 (2): 1-104. [Veselov A.V., Kozlov R.S. nvasive Candidiasis: Current aspects of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention in different categories of patients (in questions and answers). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2016; 18 (2): 1-104 (In Russ)].
6. *Groll A., Castagnola E., Cesaro S., et al.* Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in pediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet. Oncol. 2014; 5 (8): e327-40. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8
7. Zirkel J., Klinker H., Kuhn A., et al. Epidemiology of Candida blood stream infections in patients with hematological malignancies or solid tumors. Medical Mycology, 2012; 50 (1): 50-5. doi: 10.3109/13693786.2011.587211
8. *Blyth C.C., Chen S.C., Slavin M.A.* Not just little adults: Candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifugal susceptibility in neonatal and pediatric patients. Pediatrics 2009; 23 (5): 1360-8. doi: 10.1542/peds.2008-2055
9. *Hartel C., Deuster M., Lehrnbecher T., et al.* Review: Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. Pediatr. Blood Cancer. 2007; 49 (6): 767-73. doi: 10.1002/pbc.21205
10. *Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории* (методические указания 4.2.2039-05). М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2005. 105 с. [Techniques for collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories (methodological guidelines 4.2.2039-05). Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2005; 105 p. (In Russ)].
11. *Essential procedures for clinical microbiology*. Editor in chief H.D. Isenberg. Washington, D.C.: ASMPRESS. 1998; 60 p.
12. *Бережанский Б.В., Жевнерев А.А.* Катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. 8 (2): 130-44. [Berezhanskij B.V., Zhevnerev A.A. Catheter-associated bloodstream infections. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2006. 8 (2): 130-44. (In Russ)].
13. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам*. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (клинические рекомендации. Версия-2021-01). М.: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2021; 255 с. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (Clinical guidelines. Version-2021-01). Moscow: Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2021; 255 p. (In Russ)].
14. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам*. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (клинические рекомендации. Версия-2024-02). М.: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2024; 196 с. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (Clinical guidelines. Version-2024-02). Moscow: Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2024; 196 p. (In Russ)].
15. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам*. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (клинические рекомендации. Версия-2025-01). М.: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2025; 210 с. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (Clinical guidelines. Version-2025-01). Moscow: Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2025; 210 p. (In Russ)].
16. *Харазова Л.В., Бронин Г.О., Клясова Г.А.* и др. Колонизация слизистых оболочек грибковой флорой у детей, больных острым лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2006. 5 (1): 12-17. [Harazova L.V., Bronin G.O., Klyasova G.A., et al. Colonization of mucous membranes by fungal flora in children with acute leukemia. Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics. 2006. 5 (1): 12-17. (In Russ)].
17. *Батманова Н.А., Багирова Н.С., Григорьевская З.В.* и др. Успешная диагностика и лечение фузариоза у больной острым лейкозом. Гематология и трансфузиология. 2022; 67 (1): 139-149. [Batmanova N.A., Bagirova N.S., Grigor'evskaya Z.V., et al. Successful diagnosis and treatment of fusarium in a patient with acute leukemia. Hematology and Transfusiology. 2022; 67(1): 139-149. (In Russ)]. doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-139-149
18. *Панова Ю.А., Хостелиди С.Н., Мошина С.М.*, и др. Инвазивный микоз, обусловленный *Magnusiomyces capitatus*. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (3): 24-30. [Panova Yu.A., Khostelidi S.N., Moshina S.M., et al. Invasive mycosis caused by *Magnusiomyces capitatus*. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (3): 24-30. (In Russ)]. doi:10.24412/1999-6780-2025-3-24-30

Поступила в редакцию журнала 25.05.26
Принята к печати 02.10.26

Проблемы медицинской микологии
Problems in Medical Mycology
2026, Т.28, №3

DOI: 10.24412/1999-6780-2026-3-74-79
УДК: 582.282.23:615.015.8:628.353.153

Для цитирования: *Игнатова Н.И., Бирин М.С., Абидуллина А.А., Елагин В.В.* Синергетический потенциал фотодитазина и верапамила при фотодинамической инактивации различных видов *Candida*. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (3): 74-79. doi:10.24412/1999-6780-2026-3-74-79

For citation: *Ignatova N.I., Birin M.S., Abidullina A.A., Elagin V.V.* Synergistic potential of photodithazoline and verapamil in photodynamic inactivation of different *Candida* species. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (3): 74-79. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-3-74-79

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ФОТОДИТАЗИНА И ВЕРАПАМИЛА ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНАКТИВАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ *CANDIDA* SPP.

[1]Игнатова Н.И. (доцент)*, [2]Бирин М.С. (студент), [1]Абидуллина А.А. (ординатор), [1]Елагин В.В. (с.н.с.)

[1]Приволжский исследовательский медицинский университет; [2]Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

Полирезистентность Candida spp. и образование биопленок снижают эффективность противогрибковой терапии.

В работе оценивали фотодинамическую инактивацию (ФДИ) с использованием фотодитазина и верапамила в отношении полирезистентных штаммов планктонных форм и 48-часовых биопленок пяти клинически значимых видов: Candida albicans, Nakaseomyces glabratus (ранее – Candida glabrata), Pichia kudriavzevii (ранее – Candida krusei), Candidozyma auris (ранее – Candida auris) и Candida parapsilosis. Моно-ФДИ полностью инактивировала планктонные культуры (снижение жизнеспособности на 6 log_{10}), однако в отношении биопленок ее эффективность была существенно ниже. Добавление верапамила усиливало фотодинамический эффект и обеспечивало фунгицидное действие (>6 log_{10} снижения жизнеспособности) против биопленок всех исследованных видов.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности комбинированного применения фотодитазина и верапамила для преодоления устойчивости возбудителей кандидозов в форме биопленок.

Ключевые слова: фотодинамическая инактивация, фотодитазин, *Candida*, биопленка, верапамил, ингибитор эффлюксных насосов

SYNERGISTIC POTENTIAL OF PHOTODITHAZOLINE AND VERAPAMIL IN PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF DIFFERENT *CANDIDA* SPECIES

[1]Ignatova N.I. (associate professor), [2]Birin M.S. (student), [1]Abidullina A.A. (resident), [1]Elagin V.V. (senior scientific researcher)

[1]Privolzhsky Research Medical University; [2]N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

The resistance of Candida yeasts to antifungal agents and their ability to form mature biofilms substantially limit treatment efficacy.

In this study, photodynamic inactivation (PDI) using photodithazolin (photodithazinin) and verapamil was evaluated against planktonic and 48-hour biofilm forms of five clinically relevant species: Candida albicans, Nakaseomyces glabratus (ex Candida glabrata), Pichia kudriavzevii (ex Candida krusei), Candidozyma auris (ex Candida), and Candida parapsilosis. Monotherapy PDI completely inactivated planktonic cultures (viability reduced by 6 log_{10}); however, its effectiveness against biofilms was substantially lower. Addition of verapamil enhanced the photodynamic effect and produced fungicidal activity (>6 log_{10} reduction in viability) against biofilms of all studied species.

The results indicate the potential of combining photodithazinin with verapamil to overcome biofilm-associated resistance of Candida and ex-Candida pathogens.

Key words: photodynamic inactivation, photoditazine, *Candida*, biofilm, verapamil, efflux pump inhibitor

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, обусловленные дрожжеподобными грибами рода *Candida*, занимают ведущее место среди микозов человека. Они вызывают как локальные поражения слизистых оболочек полости рта и гениталий, так и диссеминированные формы. Главная проблема современной клинической микологии – стремительное нарастание резистентности патогенов к азолам,

* Контактное лицо: Игнатова Надежда Ивановна,
e-mail: n.i.evteeva@gmail.com

полиенам и эхинокандинам. Отдельного внимания заслуживают виды, недавно переклассифицированные из рода *Candida* (так называемые «экс- *Candida*»), в частности *Candidozyma auris*. Данный возбудитель демонстрирует множественную лекарственную устойчивость (в том числе к флуконазолу и амфотерицину В) и вызывает внутрибольничные вспышки с высоким уровнем летальности [1].

К генетически детерминированной резистентности добавляется ещё один барьер – формирование биопленок. В таких структурах микробные клетки погружены во внеклеточный матрикс, состоящий из β-глюканов, маннопротеинов и внеклеточной ДНК. Этот матрикс не только механически затрудняет проникновение антимикотиков, но и модулирует метаболизм клеток, делая часть популяции нечувствительной к препаратам [2, 3]. Биопленочные формы *Candida* проявляют в 10-1000 раз более высокую толерантность к стандартной терапии по сравнению с планктонными [4].

В этих условиях всё активнее изучают новые способы борьбы с резистентными формами, например фотодинамическую инактивацию (ФДИ). Метод основан на трёхкомпонентной системе: фотосенсибилизатор → свет (определённой длины волны) → молекулярный кислород [2, 3]. При облучении фотосенсибилизатор генерирует синглетный кислород и другие активные формы кислорода (АФК) [5], вызывая окислительное повреждение мембран, белков и ДНК патогена [6]. Поскольку механизм действия ФДИ физический (окислительный стресс), а не биохимический (ингибирование ферментов), вероятность развития резистентности низкая, что делает этот метод привлекательным для борьбы с полирезистентными штаммами [2].

В качестве фотосенсибилизатора в нашем исследовании был выбран фотодитазин, представляющий собой производное хлорина Е6, которое обладает рядом преимуществ, делающих его перспективным для клинического применения. Он имеет высокое поглощение в красной области спектра (около 650-660 нм), что обеспечивает хорошее проникновение света в ткани, и малую фототоксичность по отношению к коже при наружном применении. В публикациях ранее уже продемонстрирована высокая эффективность ФДИ против планктонных культур различных видов *Candida*, включая *C. albicans* [5-7], и его потенциал в лечении местных инфекций, например, вульвовагинального кандидоза [6]. Кроме того, доклиническими исследованиями подтверждена безопасность фотодитазина в рамках антимикробной фотодинамической терапии [8]. Однако, несмотря на эти успехи, эффективность фотодитазина против биопленок *Candida* остается недостаточно изученной [9, 10]. Учитывая, что большинство клинически значимых инфекций связаны именно с биопленочной формой грибов, понимание и преодоление механизмов устойчивости биопленок к ФДИ является актуальной задачей.

Один из перспективных подходов к повышению эффективности ФДИ – использование сенсибилизирующих агентов, которые модулируют клеточные механизмы защиты микроорганизма [11]. В качестве такого агента нами был выбран верапамил – хорошо известный блокатор кальциевых каналов L-типа, широко применяемый в кардиологии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Однако его фармакологический профиль гораздо шире. Исследования показали, что верапамил обладает дополнительными свойствами, включая способность ингибировать эфлюксные насосы, которые играют ключевую роль в развитии резистентности ко многим лекарственным средствам, в том числе и к антимикотикам [12]. Кроме того, было установлено, что верапамил влияет на другие клеточные процессы в *Candida*, такие как морфогенез (переход от дрожжевой формы к гифальной) и защитный ответ на окислительный стресс [13, 14]. Таким образом, комбинированное применение фотодитазина и верапамила может создать синергетический эффект: верапамил, ингибируя эффлюксные насосы, будет способствовать увеличению внутриклеточной концентрации фотодитазина, а его действие на кальциевый сигналинг сделает клетку более уязвимой к окислительному повреждению, вызванному ФДИ.

Цель исследования: провести комплексную оценку эффективности фотодинамической инактивации с использованием комбинации фотодитазина и верапамила в отношении планктонных форм и биопленок полирезистентных штаммов грибов рода *Candida*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы микроорганизмов и условия культивирования. В работе использовали 15 штаммов пяти видов грибов рода *Candida* (по три штамма каждого вида), представляющих интерес с клинической точки зрения: *Candida albicans, Nakaseomyces glabratus* (ранее – *Candida glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (ранее – *Candida krusei*), *Candidozyma auris* (ранее – *Candida auris*) и *Lodderomyces parapsilosis* (ранее – *Candida parapsilosis).*. Штаммы хранились в коллекции кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Для подготовки культур к эксперименту штаммы культивировали на агаре Сабуро (г. Оболенск) при температуре 37 °С в течение 24-48 часов. Для проведения экспериментов с планктонными формами микромицетов готовили суспензии клеток в бульоне Сабуро (г. Оболенск). Концентрация клеток в суспензии стандартизировалась до уровня 10^7 колониеобразующих единиц на миллилитр (КОЕ/мл).

Культивирование биопленок и условия их формирования. Использовали метод, основанный на культивировании микроорганизмов в лунках 96-луночных планшетов *in vitro*. В каждую лунку вносили 200 мкл суспензии грибов в среде ДМЕМ («ПанЭко», Россия) с концентрацией 10^7 КОЕ/мл и инкубировали при 37 °С в течение 48 часов. После завершения периода инкубации надосадочную жидкость аккуратно удаляли, а сами биопленки промывали три раза фосфатно-солевым буфером для удаления несвязавшихся планктонных клеток.

Фотосенсибилизатор и источник света. В качестве фотосенсибилизатора применяли фотодитазин. Рабочий раствор фотодитазина готовили из исходного раствора (5 мг/мл) до конечной рабочей концентрации 50 мг/л. Обработку биопленок фотодитазином проводили путем замещения среды в лунках на рабочий раствор фотодитазина (200 мкл). Инкубацию с фотосенсибилизатором осуществляли в темноте при 37 °С в течение 15 минут. Для облучения использовали лазер, излучающий в красной области спектра с длиной волны 652 нм, которая соответствует максимуму поглощения фотодитазина. Облучение выполняли в течение 10 минут при мощности источника света 450 мВт.

Добавление верапамила. Для исследования комбинированной инактивации в среду инкубации, содержащую фотодитазин, вносили верапамил в концентрации 300 мг/л на этапе темновой инкубации, что позволяло ему взаимодействовать с клетками и модулировать их функции до начала фотодинамического воздействия. Предлагаемая в данной работе концентрация верапамила не является цитотоксичной [14].

Оценка жизнеспособности клеток. Для оценки жизнеспособности планктонных форм после ФДИ из каждой лунки высевали 10 мкл суспензии на чашки Петри с агаром Сабуро. После инкубации при 37 °С в течение 48 часов подсчитывали число КОЕ. Жизнеспособность в обработанных образцах сравнивали с контрольными (с ФС без облучения, без ФС с облучением, интактный контроль). Результаты выражали в виде логарифмического снижения КОЕ ($\log_{10}$), что позволяет наглядно продемонстрировать степень инактивации. Для подсчета колоний использовали программное обеспечение «ImageJ».

Для оценки жизнеспособности клеток внутри биопленок применяли МТТ-тест. Контроль уровня выживаемости клеток осуществляли с помощью флуоресцентной микроскопии с пропидием йодидом (PI) («Invitrogen», США). Окрашивание проводили по стандартной методике с последующей визуализацией на флуоресцентном микроскопе («Leica», Германия). В рамках МТТ-теста в лунки с биопленками после обработки добавляли раствор МТТ (5 мг/мл в фосфатно-солевом буферном растворе) и инкубировали в течение 3 часов при 37 °С. Затем образовавшийся формазан растворяли в органическом растворителе (ДМСО) и измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 570 нм на спектрофотометре («Synergy MX», «BioTek», США). Интенсивность окраски прямо пропорциональна числу жизнеспособных клеток и их метаболической активности. Результаты МТТ-теста выражали в процентах ингибирования метаболической активности по сравнению с контролем, который был принят за 100%.

Статистическая обработка. Все эксперименты выполняли не менее чем в трех независимых повторах для обеспечения статистической релевантности результатов. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения (δ). Анализ экспериментальных данных проводили в программе «IBM SPSS Statistics 26». Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность фотодинамической инактивации с фотодитазином на планктонных формах. В ходе исследования установлено, что ФДИ с использованием фотодитазина в стандартных условиях является достаточно эффективным методом для уничтожения планктонных форм изученных микромицетов. Облучение суспензий клеток в присутствии фотодитазина (рабочая концентрация – 50 мг/л) обеспечивало уничтожение не менее 99,9999% клеток всех пяти видов. При количественном анализе, основанным на подсчете колониеобразующих единиц (КОЕ) выявили, что эффективность ФДИ была одинаковой для всех штаммов и показала снижение жизнеспособности на 6 $\log_{10}$. Это соответствует инактивации 99,9999% исходной популяции клеток ($p<0,001$, по сравнению с контрольными образцами, которые подвергались либо только облучению без фотосенсибилизатора, либо только темновой инкубации с фотодитазином без облучения).

Полученные нами результаты подтверждают высокую чувствительность планктонных дрожжевых клеток к фотодинамическому воздействию и демонстрируют эффективность применения фотодитазина для проведения ФДИ против различных видов грибов рода *Candida* [7, 8].

Эффективность фотодинамической инактивации с фотодитазином на биопленках. В отличие от планктонных форм, 48-часовые биопленки, сформированные этими же пятью видами, продемонстрировали значительно более высокую устойчивость к данному протоколу фотодинамического воздействия. Оценка

жизнеспособности клеток в биопленках с использованием двух независимых методов – МТТ-теста и флуоресцентной микроскопии с пропидием йодидом позволила получить достоверные результаты о степени повреждения. По данным МТТ-теста, снижение метаболической активности в биопленках при моно-ФДИ варьировало в зависимости от вида. Наибольшую чувствительность к моно-ФДИ показала *C. albicans*, у которой наблюдали снижение метаболической активности на 88% (Рис.1), что эквивалентно логарифмическому снижению жизнеспособности 2,1 $\log_{10}$ ($p<0,01$).

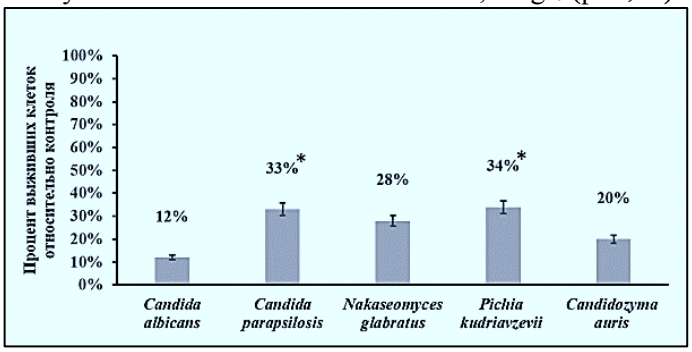


Рис. 1. Эффективность фотодинамической инактивации фотодитазином в отношении биопленок различных видов возбудителей кандидоза.

Для видов *P. kudriavzevii* и *C. parapsilosis* снижение метаболической активности составило всего 66%, что соответствует 1,8 $\log_{10}$ ($p<0,01$). По сравнению с остальными видами биопленки *P. kudriavzevii* и *C. parapsilosis* были статистически значимо устойчивее к стандартной ФДИ. Флуоресцентная микроскопия подтвердила эти результаты: в обработанных биопленках сохранялось значительное количество неокрашенных пропидий йодидом клеток, что являлось показателем сохранения жизнеспособности части популяции. Хотя отмечались участки с красной флуоресценцией, указывающие на гибель клеток, общая структура биопленки оставалась относительно целостной. Эти результаты свидетельствуют о том, что структура биопленки является главным барьером для эффективного применения ФДИ, и что стандартные протоколы ФДИ оказываются малоэффективными для эрадикации зрелых биопленок *Candida*.

Влияние верапамила на эффективность фотодинамической инактивации биопленок. Добавление верапамила к инкубационной среде совместно с фотодитазином приводит к повышению эффективности фотодинамической инактивации. При комбинированном воздействии фотодитазина и верапамила обнаружен выраженный синергетический эффект, позволивший преодолеть высокую устойчивость к ФДИ биопленок у всех пяти исследованных видов грибов. Во всех случаях, включая самые устойчивые к ФДИ штаммы *P. kudriavzevii* и *C. parapsilosis*, комбинация фотодитазина с верапамилом обеспечила фунгицидный эффект. МТТ-тест показал, что ингибирование метаболической активности в биопленках всех видов достигло или превысило 99,9999%, что соответствует снижению жизнеспособности более чем на 6 $\log_{10}$. Этот уровень инактивации является клинически значимым и указывает на полную эрадикацию жизнеспособных клеток (Рис. 2).

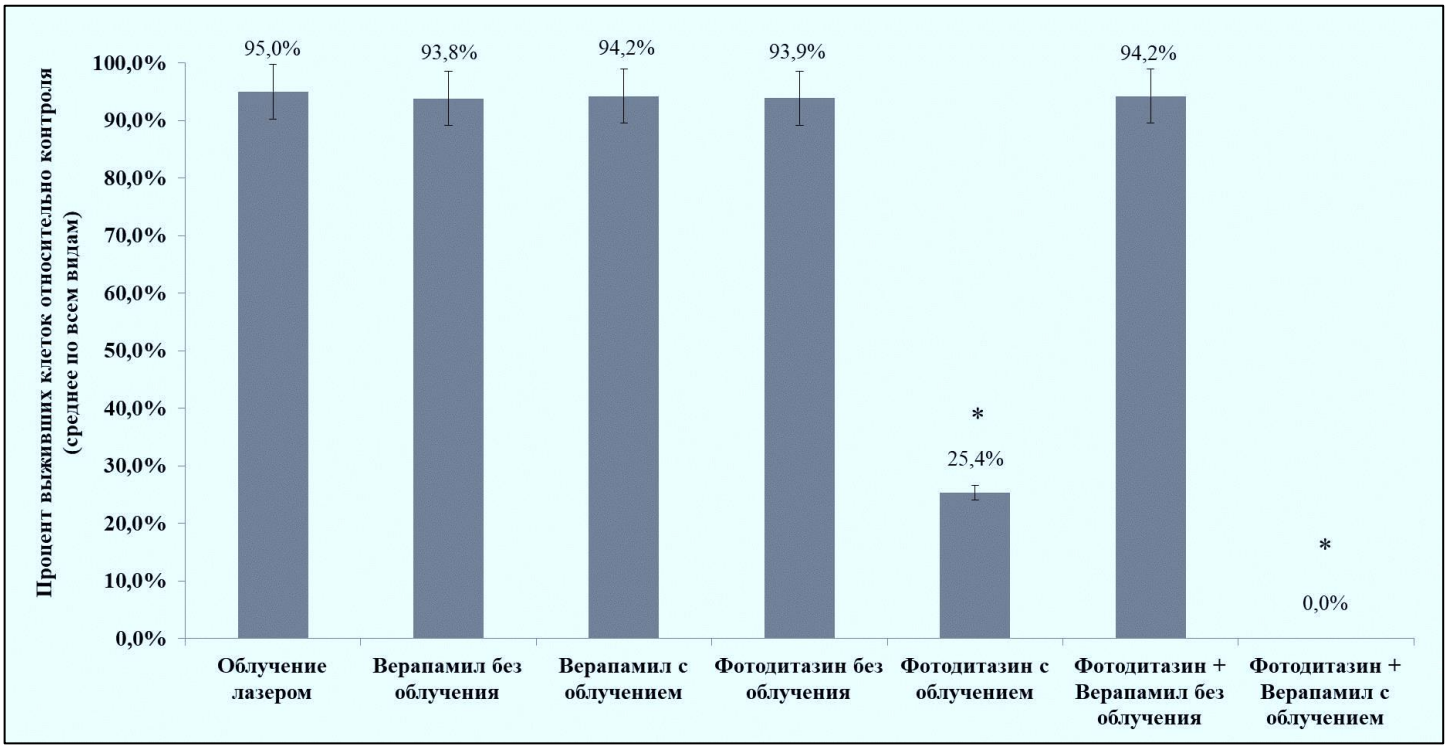


Рис. 2. Эффективность различных комбинаций воздействия на микромицеты.

Флуоресцентная микроскопия с использованием пропидия йодида подтвердила фунгицидное действие. Наблюдали окрашивание ядер всех клеток популяции в красный цвет, что констатирует массовую гибель клеток и разрушение клеточных мембран. При статистическом анализе не выявили значимых различий в эффективности комбинированной терапии между различными видами *Candida* spp, что демонстрирует универсальный характер сенсибилизирующего эффекта верапамила. Таким образом, верапамил смог значительно повысить эффективность фотодинамической инактивации биопленок, обеспечив фунгицидный эффект всех изученных видов микромицетов.

Полученные результаты однозначно подтверждают первоначальную гипотезу о том, что комбинированное применение фотодитазина и верапамила представляет собой эффективную стратегию для преодоления высокой устойчивости биопленок грибов к фотодинамической инактивации. Анализ данных позволяет сделать несколько ключевых выводов, имеющих практическое значение.

Установлено, что моно-ФДИ с фотодитазином является перспективным и надежным методом для инактивации планктонных форм всех исследованных видов *Candida* spp. Достижение 6 $\log_{10}$ снижения жизнеспособности свидетельствует о практически полной эрадикации жизнеспособных клеток. Высокая чувствительность планктонных клеток объясняется их простой структурой без защитных барьеров, что позволяет фотодитазину равномерно распределиться по всей популяции, прикрепиться к мембранам и эффективно генерировать активные формы кислорода при облучении. Однако часть тяжелых грибковых заболеваний связана именно с формированием биопленок на поверхностях.

Кроме того, результатом данного исследования является демонстрация высокой устойчивости 48-часовых биопленок *Candida* к стандартной ФДИ. Эффективность воздействия на порядок ниже, чем на планктонных формах, и не приводит к фунгицидному эффекту. Максимальное снижение жизнеспособности в биопленках составило всего 2,1 $\log_{10}$ для *C. albicans*. Этот феномен является очевидным, поскольку биопленочный матрикс физически препятствует проникновению фотосенсибилизатора, кислорода и распространению АФК. Низкая эффективность моно-ФДИ на биопленках означает, что для успешного лечения биопленочных инфекций необходимо модифицировать протокол ФДИ.

Впервые было показано, что добавление верапамила к фотодитазину значительно повышает эффективность ФДИ в отношении возбудителей кандидоза. Комбинированная терапия обеспечила фунгицидный эффект (>6 $\log_{10}$ снижения) на биопленки всех пяти исследованных видов грибов. Верапамил проявляет как минимум два независимых эффекта, повышающих уязвимость биопленочных клеток к ФДИ. Он подавляет работу АТФ-зависимых эффлюксных помп семейства ABC, которые в норме откачивают из цитоплазмы ксенобиотики, в том числе фотосенсибилизаторы [12]. Добавление верапамила приводит к внутриклеточному накоплению фотодитазина, тогда как без ингибитора препарат преимущественно сорбируется на поверхности клеточной стенки. При последующем облучении генерация синглетного кислорода происходит непосредственно внутри клетки, а не во внеклеточном пространстве, что вызывает необратимое окислительное повреждение митохондрий, ядерной ДНК и мембранных липидов.

Верапамил также нарушает кальциевую сигнализацию. У дрожжевых грибов за поступление внеклеточного Ca^{2+} отвечает высокоаффинный канальный комплекс Cch1/Mid1 (HACS-система). В норме ионы кальция запускают каскады, регулирующие переход к гифальному росту и активацию антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы). Кальциевый путь тесно связан с активацией антиоксидантных систем; его подавление делает клетку более уязвимой к повреждениям, вызванным АФК. Блокируя HACS, верапамил одновременно подавляет морфогенез и ослабляет защиту клеток от АФК, генерируемых при ФДИ [13, 14]. Совместное действие двух механизмов – повышение внутриклеточной концентрации фотосенсибилизатора и снижение устойчивости к окислительному стрессу объясняет синергетический эффект комбинации фотодитазина и верапамила.

Особый интерес представляет тот факт, что верапамил продемонстрировал способность сенсибилизировать даже те виды, которые проявляли наибольшую устойчивость в моно-ФДИ, такие как *P. kudriavzevii* и *C. parapsilosis*. Отсутствие статистически значимых различий в эффективности между изученными видами указывает на то, что выбранный механизм действия верапамила является универсальным для этих видов и способен преодолевать даже сильные врожденные или приобретенные механизмы устойчивости к ФДИ. Хотя в данном исследовании не были изучены некоторые другие клинически значимые виды, такие как *C. tropicalis* или *C. dubliniensis*, можно предположить, что аналогичный эффект будет наблюдаться и для них, учитывая высокую консервативность как ABC-транспортеров, так и кальциевых сигнальных путей в различных видах грибов рода *Candida*.

ВЫВОДЫ

В ходе работы установлено, что ФДИ с фотодитазином (50 мг/л, 652 нм, 240 Дж/см²) полностью инактивирует планктонные клетки пяти изученных видов *Candida* (снижение жизнеспособности на 6 $\log_{10}$). Од-

нако в отношении 48-часовых биопленок тот же протокол малоэффективен: максимальное снижение жизнеспособности не превышает 2,1 $\log_{10}$, и полной эрадикации не происходит. Добавление верапамила (300 мг/л) к фотодитазину кардинально меняет ситуацию: комбинация обеспечивает фунгицидный эффект (>6 log10) на биопленки всех пяти исследованных видов, включая наиболее устойчивые к ФДИ *P. kudriavzevii* и *C. parapsilosis*. Синергия обусловлена ингибированием АВС-транспортеров, что повышает внутриклеточное накопление фотосенсибилизатора, и блокадой кальциевых каналов HACS, которая подавляет морфогенез и снижает устойчивость клеток к окислительному стрессу. Предложенная комбинация фотодитазина с верапамилом – перспективная стратегия для лечения биопленочных кандидозных инфекций.

Исследования проведены при поддержке РНФ в рамках проекта № 26-15-00182.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Katsipoulaki M., Stappers M.H.T., Malavia-Jones D., et al. Candida albicans* and *Candida glabrata*: global priority pathogens. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2024; 88 (2): e0002123. doi: 10.1128/mmbr.00021-23
2. *Ziental D., Mlynarczyk D.T., Czarczynska-Goslinska B., et al.* Photosensitizers mediated photodynamic inactivation against fungi. Nanomaterials (Basel). 2021;11 (11): 2883. doi:10.3390/nano11112883
3. *da Collina G.A., Freire F., Santos T.P.D.C., et al.* Controlling methylene blue aggregation: a more efficient alternative to treat *Candida albicans* infections using photodynamic therapy. Photochem. Photobiol. Sci. 2018;17 (10):1355-1364. doi:10.1039/c8pp00238j
4. *Silva M.P., dos Santos T.A., de Barros P.P., et al.* Action of antimicrobial photodynamic therapy on heterotypic biofilm: *Candida albicans* and *Bacillus atrophaeus*. Lasers Med. Sci. 2016; 31 (4): 605-10. doi: 10.1007/s10103-016-1876-0
5. *Carmello J.C., Dovigo L.N., Mima E.G., et al. In vivo* evaluation of photodynamic inactivation using Photodithazine® against *Candida albicans*. Photochem. Photobiol. Sci. 2015; 14 (7): 1319-1328. doi:10.1039/c4pp00368c
6. *Boatto H.F., de Moraes M.S., Machado A.P., et al. In vitro* effects of photodynamic therapy with three photosensitizers on *Candida* spp. from complicated vulvovaginitis and asymptomatic women. Open Journal of Medical Microbiology, 2021; 11: 283-297. doi.org/10.4236/ojmm.2021.1140187
7. *Tits J., Cammue B.P.A., Thevissen K.* Combination therapy to treat fungal biofilm-based infections. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21 (22): 8873. doi:10.3390/ijms21228873
8. *Streltsova O., Antonyan A., Ignatova N., et al.* Preclinical studies on the safety and toxicity of photoditazine in the antibacterial photodynamic therapy of uropathogenic bacteria. Biomedicines. 2023; 11 (8): 2283. doi:10.3390/biomedicines11082283
9. *Huang M.C., Shen M., Huang Y.J., et al.* Photodynamic inactivation potentiates the susceptibility of antifungal agents against the planktonic and biofilm cells of Candida albicans. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (2): 434. doi:10.3390/ijms19020434
10. *Panariello B.H.D., Klein M.I., Alves F., Pavarina A.C.* DNase increases the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy on *Candida albicans* biofilms. Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2019; 27: 124-131. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.05.038
11. *Alves F., Carmello J.C., Mima E.G.O., et al.* Photodithazine-mediated antimicrobial photodynamic therapy against fluconazole-resistant *Candida albicans in vivo*. Med. Mycol. 2019; 57 (5): 609-617. doi:10.1093/mmy/myy083
12. *Vega-Chacón Y., de Albuquerque M.C., Pavarina A.C., et al*. Verapamil inhibits efflux pumps in *Candida albicans*, exhibits synergism with fluconazole, and increases survival of *Galleria mellonella*. Virulence. 2021; 12 (1): 231-243. doi:10.1080/21505594.2020.1868814
13. *Yu Q., Ding X., Zhang B., et al.* Inhibitory effect of verapamil on *Candida albicans* hyphal development, adhesion and gastrointestinal colonization. FEMS Yeast Res. 2014; 14 (4): 633-641. doi:10.1111/1567-1364.12150
14. *Scorzoni L., Menezes R.T., Pereira T.C., et al.* Antifungal and anti-biofilm effect of the calcium channel blocker verapamil on non-albicans *Candida* species. An Acad. Bras. Cienc. 2020; 92 (4): e20200703. doi:10.1590/0001-3765202020200703

Поступила в редакцию журнала 16.06.26
Принята к печати 24.09.26

