

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 28 №1



Problems in medical mycology

Vol.28 №1

2026

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)

Kotrekhoval 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, № 1, 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, № 1, 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)

Шадринова 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

<i>Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Митрофанов В.С., Николаева Н.Г., Васильева Н.В.</i> Хронический аспергиллез легких, особенности диагно-стики и лечения (обзор литературы)	3
<i>Чувинова И.В., Белова В.В., Кадильников Д.Е.</i> Новые пути борьбы с кандидозом, вызванным <i>Candida albicans</i> (обзор)....	19
<i>Вашкевич А.А., Алхаджаджра А.Ю.А., Пята Е.А., Гулордава М.Д., Резцова П.А.</i> UV-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия при инфекционных дерматозах кожи: систематический обзор	28

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

<i>Десятник Е.А., Шадринова О.В., Хостелиди С.Н., Марченко Е.С., Требухин М.С., Митрофанов В.С., Аветисян А.О., Давыденкова Е.А., Шурпицкая О.А., Игнатъева С.М., Борзова Ю.В., Васильева Н.В.</i> Хронический аспергиллез легких у пациента после перенесенного инфильтративного туберкулеза (описание клинического случая)	38
<i>Корнишева В.Г., Григорьева Н.С., Ноздрякова Н.Е., Нестерова Е.В., Мельникова Н.Н., Громова Т.И., Дудко В.Ю., Кабушка Я.С., Разнатовский К.И.</i> Особенности ведения пациентов с антибиотикорезистентностью в условиях дерматологического стационара	43
<i>Аль Каиси З.Д., Разнатовский К.И., Ляшко А.К., Цурупа Е.Н., Котрехова Л.П.</i> Нейровегетативные и сосудистые нарушения у женщин, больных онихомикозом, в постклимактерическом периоде и методы их комплексной терапии	50
<i>Литвиненко Е.А., Сапунова Т.Ю., Войтова Е.В., Вашкевич А.А., Хусаинова Т.А.</i> Склеродермия и ВИЧ-инфекция: редкое сочетание иммунопатологических процессов (клинический случай)	56
<i>Карнаухова М.Т., Корнишева В.Г., Разнатовский К.И., Гулордава М.Д.</i> Индекс массы тела и индекс соотношения окружности талии к росту у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза и их взаимосвязь с тяжестью дерматоза	61

КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

<i>Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кочнева Н.А.</i> Микромицеты и нозокомиальные инфекции у паллиативных пациентов детского реанимационного отделения.	67
<i>Прокопьев В.В.</i> Содержание β -1,3-глюканов как фактор вирулентности: сравнительный анализ клеточной стенки дрожжей – комменсалов кишечника человека	73

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

<i>Медведева Т.В., Лейна Л.М.</i> XXXIV Конгресс Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV)	81
---	----

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

<i>Khostelidi S.N., Borzova Yu.V., Mitrofanov V.S., Nikolaeva N.G., Vasilieva N.V.</i> Chronic pulmonary aspergillosis, features of diagnosis and treatment (literature review)	3
<i>Chuvanova I.V., Belova V.V., Kadilnikov D.E.</i> New ways to combat candidiasis caused by <i>Candida albicans</i> (review)	19
<i>Vashkevich A.A., Alhajajra A.Y.A., Piata E.A., Gulordava M.J., Reztsova P.A.</i> UV-induced fluorescence dermatoscopy in infectious dermatoses: a systematic review	28

CLINICAL MYCOLOGY AND DERAMATOVENEREOLOGY

<i>Desyatnik E.A., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Marchenko E.A., Trebukhin M.S., Mitrofanov V.S., Avetisyan A.O., Davydenkova E.A., Shurpitskaya O.A., Ignatieva S.M., Borzova Yu.V., Vasilieva N.V.</i> Chronic pulmonary aspergillosis in a patient after infiltrative tuberculosis (clinical case description).....	38
<i>Kornisheva V.G., Grigorieva N.C., Nozdryakova N.E., Nesterova E.V., Melnikova N.N., Gromova T.I., Dudko V.Yu., Kabushka Ya.S., Raznatovsky K.I.</i> Features of managing patients with antibiotic resistance in a dermatological hospital)	43
<i>Al Kaysi Z.D., Raznatovskiy K.I., Lyashko A.K., Tsurupa E.N., Kotrekhoval L.P.</i> Neurovegetative and vascular disorders in postmenopausal women with onychomycosis and methods of their complex therapy	50
<i>Litvinenko E.A., Sapunova T. Yu., Voitova E.V., Vashkevich A.A., Khusainova T.A.</i> Scleroderma and HIV infection: a rare combination of immuno-pathological processes (clinical case)	56
<i>Karnaukhova M.T., Kornisheva V.G., Raznatovsky K.I., Gulordava M.D.</i> Body mass index and waist circumference to height index in patients with moderate to severe forms of psoriasis and their relationship to the severity of dermatosis	61

CLINICAL AND MEDICAL MICROBIOLOGY

<i>Boronina L.G., Samatova E.V., Kochneva N.A.</i> Micromycetes and nosocomial infections in palliative patients of the children's intensive care unit.	67
<i>Prokopiev V.V.</i> β -1,3-glucan content as a virulence factor: a comparative analysis of the cell wall of human gut commensal yeasts	73

CHRONICLE AND INFORMATION

<i>Medvedeva T.V., Leina L.M.</i> XXXIV Congress of European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)	81
---	----

Для цитирования: Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Митрофанов В.С., Николаева Н.Г., Васильева Н.В. Хронический аспергиллез легких, особенности диагностики и лечения (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1):3-18. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-3-18

For citation: Khostelidi S.N., Borzova Yu.V., Mitrofanov V.S., Nikolaeva N.G., Vasilieva N.V. Chronic pulmonary aspergillosis, features of diagnosis and treatment (literature review). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 3-18. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-3-18

ХРОНИЧЕСКИЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хостелиди С.Н. (профессор)*, Борзова Ю.В. (зав. клиникой), Митрофанов В.С. (зав. отд.), Николаева Н.Г. (врач-рентгенолог), Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии; Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина), Санкт-Петербург, Россия

*Хронический аспергиллез лёгких (ХАЛ) – это длительно протекающая патология легких, ассоциированная с грибами рода *Aspergillus*. Наиболее важным фактором риска развития ХАЛ является образование полостей в легких. Диагностические подходы различаются в зависимости от клинического варианта, при этом ключевое значение имеют компьютерная томография и определение IgG к *Aspergillus* spp. Кровохаркание, наблюдаемое у 50% пациентов, является значимым симптомом и может представлять угрозу для жизни. Стратегии лечения включают хирургическое вмешательство и противогрибковую терапию. Хирургическое вмешательство является методом, обеспечивающим полное излечение. Прогноз неблагоприятный – показатели смертности достигают 18-32% в зависимости от региона.*

Ключевые слова: хронический аспергиллез легких, антимикотическая терапия, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus* spp.

CHRONIC PULMONARY ASPERGILLOSIS, FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

Khostelidi S.N. (professor), Borzova Yu.V. (head of the clinic), Mitrofanov V.S. (head of the clinical department), Nikolaeva N.G. (rayologist), Vasilieva N.V. (director of the institute, head of the department)

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

*Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is a long-term lung disease associated with fungi of the genus *Aspergillus*. The most important risk factor for the development of CPA is the formation of cavities in the lungs. Diagnostic approaches vary depending on the CPA subtype, with computed tomography (CT) scanning and detection of IgG antibodies to *Aspergillus* being key. Hemoptysis, observed in 50% of patients with CPA, is a significant symptom and can be life-threatening. Treatment strategies include surgery, treatment of hemoptysis, and antifungal therapy. Surgery is the method that provides complete cure. The prognosis is poor - mortality rates ranging from 18% to 32% depending on the region.*

Key words: chronic pulmonary aspergillosis, antifungal therapy, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus* spp.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический аспергиллез легких (ХАЛ) – тяжелое заболевание, причиной которого являются грибы рода *Aspergillus*. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2024 г. глобальная распространенность ХАЛ, возникшего в результате перенесенного ранее туберкулеза легких, составляла 1 837 272 случая, при этом около 340 000 человек умерли в течение первого года после начала заболевания.

Несмотря на то, что данное состояние возникает преимущественно у относительно иммунокомпетентных пациентов, прогноз остается неблагоприятным – средние показатели смертности достигают 18-32% [1-4].

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

ХАЛ впервые признан смертельным заболеванием в 1842 г. в Эдинбурге (Великобритания) [5]. Первый случай успешного лечения ХАЛ на фоне туберкулеза амфотерицином В опубликован в 1957 г. [6]. Классическое рентгенологическое описание аспергилломы («мега-мицетомы») сделано во Франции в 1938 г. [7]. Аспергиллез был впервые «классифицирован» в 1959 г. с использованием термина «мицетома», который в настоящее время относят к подкожной грибковой инфекции [8]. В 1960-х годах в Великобритании были обнаружены антитела к *Aspergillus* spp. [9], и этот метод стали применять для подтверждения этиологии грибковых образований, наблюдаемых на рентгенограммах грудной клетки и томографии. Термины «полуинвазивный легочный аспергиллез» [10] и «хронический некротизирующий легочный аспергиллез» [11] введены в начале 1980-х годов. Достижения в торакальной хирургии в этот период привели к излечению у пациентов с одиночными аспергилломами, но результаты часто были значительно хуже у лиц с многополостными образованиями [12, 13]. Открытие и применение амфотерицина В [14] и итраконазола изменили данную ситуацию [15]. Впоследствии, в 2003 г., были выделены критерии для диагностики ХАЛ [13], а позже предложены уточнения и классификация заболевания [16, 17]. В проспективных исследованиях обоснованы алгоритмы диагностики и лечения [16-18]. Публикации, оценивающие глобальное бремя ХАЛ у пациентов с туберкулезом легких и саркоидозом, помогли оценить масштабы данной проблемы [19-22].

Первые рекомендации по ведению пациентов с ХАЛ опубликованы в 2000 г., обновлены в 2008 г. [23-25] и в 2016 г. В их разработке приняли участие Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) в сотрудничестве с Европейской конфедерацией медицинской микологии (European Confederation of Medical Mycology, ЕСММ), Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) и Обществом инфекционных заболеваний Америки.

Цель: представить современные данные о хроническом аспергиллезе легких и актуальные рекомендации по диагностике и лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье приведен обзор литературных источников и клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) от 2016 г., разработанных для диагностики и лечения хронического аспергиллеза легких [1]. В рамках работы был выполнен аналитический обзор литературы, актуальной на декабрь 2025 г.,

посвященной проблеме заболевания у различных категорий пациентов с ХАЛ.

Использовали поисковые базы PubMed, Elsevier, Wiley, e-library. Поиск информации осуществляли с помощью следующих ключевых слов: хронический аспергиллез легких, аспергиллома, хронический кавернозный аспергиллез, антимикотическая терапия, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus* spp., chronic pulmonary aspergillosis (CPA).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эпидемиология.

Известно, что основным фоновым заболеванием у больных ХАЛ является туберкулез легких. В связи с этим статистические данные в отношении ХАЛ связаны с информацией о распространенности туберкулеза.

Согласно опубликованным данным, туберкулез может быть основной причиной ХАЛ (15,9-86,6% пациентов) [3, 18]. Акрам W. с соавторами наблюдали ранее перенесенный туберкулез легких у 44% пациентов, а активный туберкулез сохранялся у 18,8%. Другие респираторные заболевания включали саркоидоз легких (21,1%), бронхоэктазию (15,1%), астму (10,6%) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) (10,6%) [19]. В Китае 33% пациентов с ХАЛ болели туберкулезом, 31% – страдали ХОБЛ, у 31% – выявили эмфизему [20]. Исследование, проведенное в Пакистане, показало, что туберкулез был основной причиной ХАЛ у 86,6% пациентов, ХОБЛ – у 11,9% [21]. В европейских странах туберкулез выявляли значительно реже (табл.1), например, в Великобритании – 15,3% [22], а в Испании – менее 10% [23].

Таблица 1

Частота и процент основного сопутствующего заболевания у пациентов с ХАЛ в Европе*

Основное заболевание	Частота ХАЛ в %
Туберкулез	15,9
Микобактериоз	14,3
Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА)	11,9
ХОБЛ	9,5
Буллезная эмфизема	10
Рак легких	9,5
Абсцедирующая пневмония	7,9
Саркоидоз	7,1
Торакальная хирургия	4,8
Ревматоидный артрит	3,2
Астма (без АБЛА)	4
Другие причины	1

*Адаптировано из Zarif A., Thomas A., Vayro A. Chronic Pulmonary Aspergillosis: A Brief Review. Yale J. Biol. Med. 2021; 94 (4): 673-679 [3].

В 2007 г. в мире зарегистрировано 7,7 миллионов случаев туберкулеза легких, из которых в 372 000 – развился ХАЛ. В 2011 г. глобальная пятилетняя распространенность ХАЛ составила 1 173 881 случай с

учетом ежегодного снижения заболеваемости туберкулезом на 15%, при этом она варьировала от менее 1 случая на 100 000 населения (в Европе и Соединенных Штатах Америки) до 42,9 на 100 000 – в Демократической Республике Конго и Нигерии. В Китае и Индии отмечены промежуточные пятилетние показатели распространенности – 16,2 и 23,1 на 100 000 соответственно [24]. Согласно международным данным, средний возраст пациентов – $45,75 \pm 6,26$ лет, более 70% – мужчины [18-20, 25].

В настоящее время регистрацию случаев ХАЛ на территории Российской Федерации (РФ) не проводят. Используя формулы расчета, предлагаемые международной организацией GAFFI (Global Action For Fungal Infections), удалось установить, что число случаев ХАЛ в РФ составляет 5-8 пациентов на 100 000 населения в год.

Методика расчета распространенности ХАЛ в РФ.

Расчет проведен на основании следующих данных. Распространенность туберкулеза в РФ за последние 5 лет в среднем составила 42 случая на 100 000 населения [26], что соответствует 62160 пациентов в год (с учетом средней смертности 4% от туберкулеза – 59674 человек). Число состоящих на диспансерном учете пациентов за 5 лет – 298370. На основании среднемировых показателей, 28% (21-35% – в зависимости от региона) из них имеют полостные образования – 83544 человека. С учетом средних показателей развития ХАЛ у данной категории больных – 22%, заболевание возникает у 18380 человек с числом летальных исходов – 3492 [24]. Туберкулез в структуре ХАЛ занимает от 16% до 87%, в среднем – 50% [18]. Таким образом, в пересчете на отечественную популяцию общее число больных ХАЛ в РФ составит 36760 (18380 x 2) больных или 25 на 100 000 в течение 5 лет (5 на 100 000 в год).

В то же время, по данным глобального метаанализа 2025 г., распространенность ХАЛ среди всех пациентов с туберкулезом составляла 9% во время лечения и 13% – после (в среднем – 11%). Среди лиц с сохраняющимися респираторными симптомами частота встречаемости ХАЛ была 20% во время лечения и 48% – после [27]. Согласно этим показателям, ежегодная заболеваемость ХАЛ в РФ на фоне туберкулеза – не менее 6200 пациентов в год. С учетом средней доли туберкулеза 50% в структуре фоновых заболеваний, общее число больных ХАЛ составит 12400 человек, что соответствует распространенности заболевания 8 человек на 100 000 населения в год. Эти показатели являются средними между данными, зарегистрированными в странах Европы и Азии.

Этиология и патогенез хронического аспергиллеза легких.

Грибы рода *Aspergillus* – одни из наиболее частых грибковых возбудителей заболеваний у человека. К клинически значимым видам относят: *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. nidulans* и *A. versicolor*, реже – другие. Некоторые виды *Aspergillus*, называемые криптоическими, трудно идентифицировать с помощью традиционных методов диагностики. Эти виды редко являются патогенными для человека, однако клиническая обеспокоенность связана с их низкой чувствительностью к противогрибковым препаратам.

У пациентов с ХАЛ наиболее часто из дыхательных путей выделяют комплекс *A. fumigatus* (*A. lentulus*, *A. udagawae*, *A. viridinutans*, *A. felis*, *A. fischeri*, *A. thermomutatus*) и комплекс *A. niger* (*A. welwitschiae*, *A. tubingensis*). *A. fumigatus* выявляют у 60-75% пациентов, в то время как не-*fumigatus* виды – у 25-40% [23, 28-30].

Aspergillus spp. широко распространены в окружающей среде. Высокие концентрации спор обнаруживают в строительных и сельскохозяйственных отходах, сырых помещениях, компостных массах, грунте комнатных растений и др. [30].

Небольшой размер конидий *A. fumigatus* и быстрый рост при 37 °С позволяют достигать альвеол и бронхиол, сохраняя жизнеспособность длительное время. После взаимодействия с эпителием и уклонения от иммунного ответа хозяина, конидии прорастают и образуют скопления гиф на внутренней поверхности полости, частично повреждая окружающую ткань [31]. У некоторых пациентов рост микромицетов прогрессирует до образования полноценного грибкового шара или аспергилломы, ранее описываемой в литературе как мицетома.

В последние десятилетия активно изучают патогенные свойства *A. fumigatus*, которые демонстрируют многофакторную вирулентность, связанную с термотолерантностью, строением клеточной стенки, устойчивостью к иммунному ответу, токсинам, поглощением питательных веществ во время инвазивного роста и др. Были обнаружены молекулы или гены, связанные с патогенностью *A. fumigatus*. Например, галактоманновый гликопротеин, кодируемый геном *afmp1*, гидрофобный белок Rod A, фумагиллин, глиотоксин, фумигаклаваин С и т.д. Эти факторы вирулентности помогают патогенам выживать в организме хозяина и избегать воздействия иммунной системы, маскируя важные паттерны и ингибируя слияние фагосомы и лизосомы в процессе фагоцитоза. *A. fumigatus* вырабатывают антиоксиданты, такие как каталаза и маннит, а также вторичные метаболиты (глиотоксина (GT), фумагиллин, актибин и цитохалазин Е), оказывающие иммуносупрессивное действие [18]. *A. fumigatus* может расти при 55 °С и выживать при температуре выше 70 °С. Были выявлены пять генов *A.*

fumigatus, связанных с термотолерантностью (*tthA*, *cgrA*, *afpmt1*, *kre2/afmnt1* и *hsp1/aspf12*). Для роста *A. fumigatus* при температуре выше 37 °С необходим ген *afpmt1*, кодирующий маннозилтрансферазу [32]. *A. fumigatus* также производит токсины, которые в основном являются вторичными метаболитами грибов и могут влиять на синтез ДНК, РНК и белков, нарушая клеточные функции. Некоторые из них представляют собой диффундирующие токсичные вещества из конидий, митогилин (*res/mitF/aspf1*), гемолизин (*aspHS*), глиотоксин (*gliP* и *gliZ*), веррукулоген, фумагиллин и транскрипционный фактор *laeA*. Наиболее мощным токсином, продуцируемым *A. fumigatus*, является глиотоксин, иммуносупрессивная роль которого основана на нарушении фагоцитоза макрофагами, торможении пролиферации митоген-активированных Т-клеток и активации тучных клеток, цитотоксического Т-клеточного ответа и функции нейтрофилов [33]. *A. fumigatus* может продуцировать большое количество молекул аллергенов (от *Asp f1* до *Asp f34*). Часть этих молекул имеет токсическую или ферментативную активность, другие являются адгезинами [34]. Активация их у пациентов с тяжелой астмой может приводить к развитию аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА). У 5% больных ХАЛ наблюдается со-

путствующий АБЛА, что подчеркивает необходимость настороженности в отношении обоих состояний у данной группы пациентов [35, 36].

Установлено, что *A. fumigatus* и *A. flavus* (наиболее вирулентные виды) меньше связывают на своей поверхности С3 компонент комплемента, чем непатогенные виды *Aspergillus* [34]. В настоящее время не обнаружены факторы патогенности, уникальные для разных видов *Aspergillus*. В единичных случаях при исследовании полногеномной последовательности 17 штаммов *A. fumigatus*, выделенных из образцов тканей пациентов с ХАЛ, выявлены отдельные субклады, отличные от возбудителей инвазивного аспергиллеза, на основе анализа 42 345 консенсусных сайтов или однонуклеотидных полиморфизмов [37]. Однако связь между этими субкладами и клиническими признаками остается неясной. Тем не менее такие анализы с использованием полногеномного секвенирования или секвенирования нового поколения обещают в будущем выявить специфические характеристики *A. fumigatus* у пациентов с ХАЛ.

Исходя из вариантов взаимодействия грибов рода *Aspergillus* и иммунной системы человека, аспергиллез легких может протекать в виде инвазивного (острого) процесса, хронического (неинвазивного) и аллергического заболевания (Рис.1).

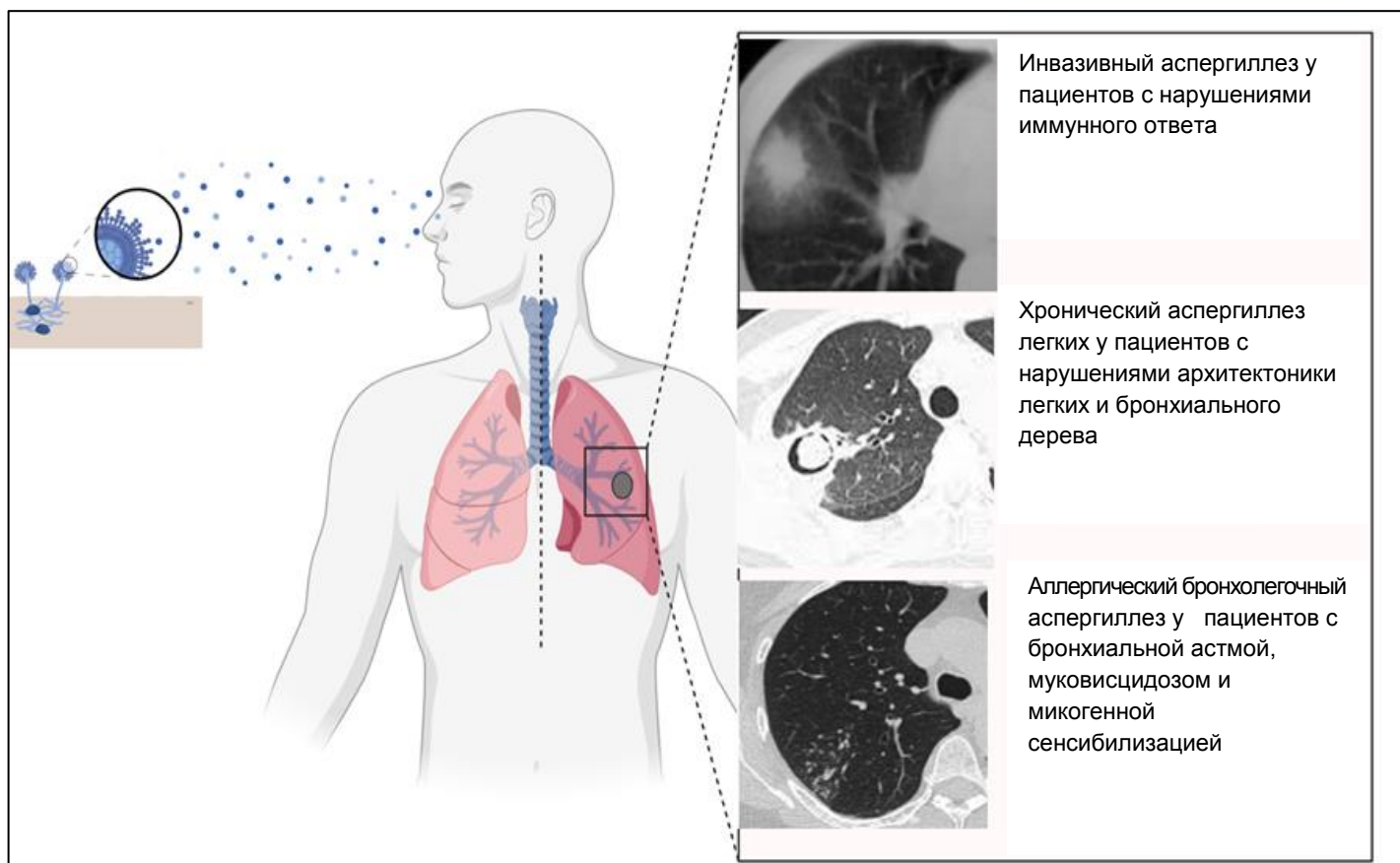


Рис.1. Клинические варианты поражения легких грибами рода *Aspergillus*.

Ключевым предрасполагающим фактором к развитию ХАЛ является колонизация *Aspergillus* spp. бронхиального дерева и формирование полостей в легких в результате предшествующего инфекционного или неинфекционного процесса [12, 13].

Хронический аспергиллез легких возникает преимущественно у пациентов с бронхолегочной патологией, когда создаются условия для нарушения мукоцилиарного клиренса, а также формируются остаточные полости, бронхоэктазы, буллы и т.д., т.е. нарушается архитектура легочной ткани и бронхиального дерева [1, 7, 8, 38].

Основной путь инфицирования грибами рода *Aspergillus* – ингаляционный. Мониторинг качества воздуха подтверждает, что человек ежедневно ингалирует сотни спор микромицетов, однако клинически значимая инфекция развивается лишь у некоторых групп пациентов [1].

В легких здоровых людей конидии, прилипшие к дыхательным путям, выводятся путем движения ресничек и удаляются из легких. В области альвеол, где реснички отсутствуют, конидии фагоцитируются, уничтожаются и удаляются альвеолярными макрофагами и нейтрофилами. Когда эти защитные механизмы нарушены, может развиваться легочный аспергиллез. У иммунокомпрометированных пациентов развивается инвазивный процесс [39], у относительно иммунокомпетентных лиц, имеющих структурные повреждения, которые не позволяют физически устранить конидии грибов, в частности, при туберкулезе легких, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или других заболеваниях легких, инфекционный процесс будет протекать хронически или подостро.

Так, например, нарушение функции и числа лимфоцитов наблюдается у 58% пациентов с ХАЛ [40]. Имеются данные о нарушении продукции интерферона (ИФН)- γ в периферической крови [41]. Smith N.L. и соавторы показали, что макрофаги при ХАЛ демонстрируют более низкую экспрессию Toll-подобного рецептора 3 (TLR3) и TLR10 и более высокую экспрессию триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 1 (TREM1), по сравнению со здоровыми людьми. При генетическом анализе больных ХАЛ выявили полиморфизмы в TLR3, TLR4, TLR10, а также изменения активации интерлейкина-1 (IL-1), IL-15 и другие нарушения иммунной регуляции [42, 43]. Были обнаружены изменения в пути янус-киназы-сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 3 (JAK-STAT3), связанные с синдромом высокого иммуноглобулина E (IgE) [44]. Эти результаты подчеркивают разнообразие иммунологических особенностей у пациентов с ХАЛ и указывают на важность понимания индивидуальных иммунных реакций как звеньев патогенеза заболевания.

Клиническая картина.

Руководства, разработанные Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID), Европейской конфедерацией медицинской микологии (ЕСММ) и Европейским респираторным обществом (ERS), определяют пять подтипов ХАЛ: аспергиллома, хронический кавернозный легочный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез легких, подострый аспергиллез и нодулярный аспергиллез легких [1].

Ранние стадии ХАЛ обычно клинически незначительны, и у ряда пациентов симптомы проявляются на поздних стадиях заболевания. Бессимптомный период может длиться от 2 до 10 лет, а в некоторых случаях – и дольше.

Клиническая картина ХАЛ сходна с другими патологиями легких, например, с туберкулезом или микобактериозом, и не является специфичной для данного заболевания. По данным Hou X. с коллегами, у 92,8% больных ХАЛ наблюдался кашель, у 63,8% – кровохаркание, у 23,2% – присутствовало выделение мокроты [25]. Akram W. с соавторами в своем ретроспективном исследовании проанализировали 218 пациентов с ХАЛ: кашель был симптомом у 95%, повышенная утомляемость – у 92,7%, вязкая мокрота – у 90,4%; у 85,8% отмечена лихорадка, у 59,6% – кровохаркание, у 34,9% – потеря веса, у 17,9% – одышка, а у 10,1% – боли в груди [19]. С другой стороны, Zhong H. с сотрудниками в ретроспективном исследовании описали клинические особенности различных подтипов ХАЛ и показали наличие кашля у 85% обследованных лиц, кровохарканья – у 54,4% и лихорадки – у 29,9% [20]. Потеря веса происходит медленно в течение длительного периода времени, однако при отсутствии терапии снижение массы тела может быть клинически значимым. Кровохарканье может варьировать от незначительного и эпизодического до обширного и угрожающего жизни вследствие значительной кровопотери [45]. Denning D.W. с коллегами показали, что симптомы основных заболеваний легких могут маскировать сопутствующий хронический аспергиллез: эмфизема и перенесенный ранее кавернозный туберкулез – хронический кавернозный аспергиллез легких, фиброзирующий туберкулез – аспергиллому, рак легких – нодулярную форму ХАЛ [46]. Таким образом, выполняя дифференциальную диагностику этих заболеваний, следует проводить дополнительно микологическое обследование.

Клинические варианты.

Простая одиночная аспергиллома – наиболее типичная форма ХАЛ. Представляет собой конгломерат гиф, клеточного детрита и фибрина, постепенно заполняющий полость, сформированную ранее в результате другого инфекционного (туберкулез, пневмония и т.д.) и неинфекционного (булла) процесса. Часто протекает

бессимптомно или с неспецифическими симптомами, но несет риск жизнеугрожающего кровохарканья.

Термин «простая аспергиллома» применяется для обозначения варианта ХАЛ у иммунокомпетентных пациентов с одной существующей полостью, в которой образуется аспергиллома, сопровождающаяся минимальными системными симптомами и воспалением, а также рентгенологической стабильностью более 3

месяцев [47]. Стенка полости обычно тонкая (Рис. 2). Диагноз основывается на характерных рентгенологических признаках аспергилломы, а также на серологических или микробиологических данных, указывающих на наличие грибов рода *Aspergillus*.



Рис. 2. КТ-изображение, демонстрирующее аспергиллому.

Хронический кавернозный аспергиллез легких (ХКАЛ) – это состояние, при котором *Aspergillus* spp. продолжают медленно повреждать окружающие ткани, вовлекая в инфекционный процесс стенки полости и ткань легкого в течение 3 месяцев или более. Количество полостей или наличие аспергилломы не являются ограничивающим критерием, хотя примерно у половины пациентов имеются аспергилломы. ХКАЛ является основным подтипом ХАЛ. Диагноз ставят на

основании наличия в течение 3 месяцев респираторных симптомов (кашель и одышка) или системных симптомов (утомляемость), прогрессирующих изменений в полостях легких (включая наличие аспергилломы или утолщение стенок полостей) или изменений в окружающей легочной ткани (расширение полостей или появление инфильтративных теней) в течение 3 месяцев или более, а также серологических или микробиологических данных, указывающих на наличие *Aspergillus* spp. (Рис. 3).

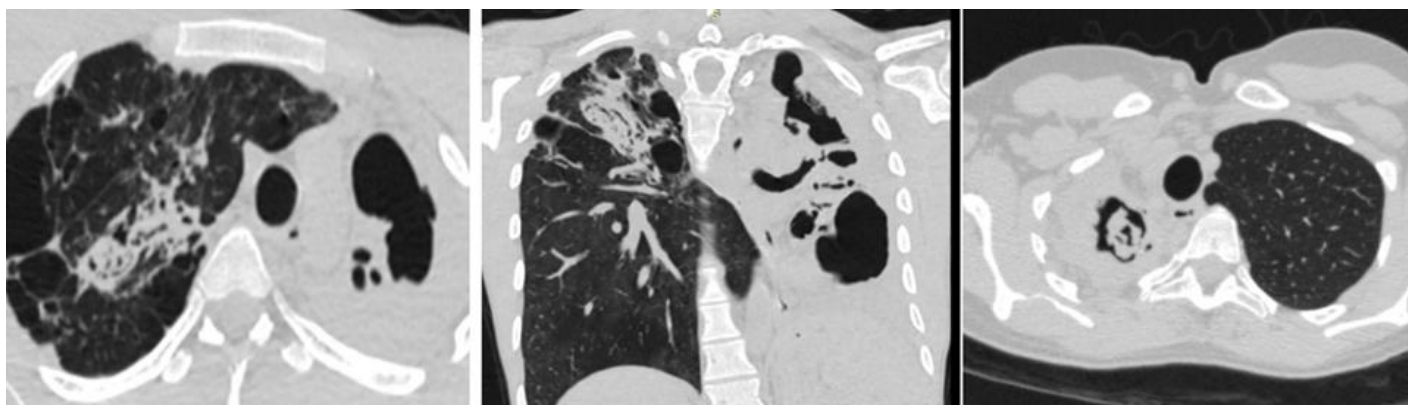


Рис. 3. КТ-изображение, демонстрирующее ХКАЛ с утолщенной стенкой полости и аспергилломой у пациента на фоне туберкулеза легких.

Морфологическая картина ХКАЛ характеризуется формированием множественных полостных образований. Внутри этих полостей выявляется специфическое грибковое тело. Обильная васкуляризация стенки полости является причиной частых кровохарканий и связана с высоким риском легочных кровотечений. Гистопатологический анализ показывает эрозию стенок полостей, в некоторых случаях – с грану-

лемами, окруженными тканями с хроническим воспалением с бронхоэктазией, расширенными сосудами и/или фиброзом вокруг полостей [1].

Хронический фиброзирующий аспергиллез легких (ХФАЛ) развивается как конечная стадия нелеченного хронического кавернозного аспергиллеза и характеризуется формированием обширных фиброзных изменений в лёгких, в динамике приводя к значитель-

ной дыхательной недостаточности. Это редкое осложнение, которое может проявиться через несколько лет после начала заболевания, особенно у пациентов, не получающих противогрибковую терапию. Фиброз,

наблюдаемый при ХФАЛ, аналогичен синдрому «разрушенного легкого», который отмечают после лечения туберкулеза (Рис. 4). У больных ХФАЛ могут быть значительно повышены титры IgG к *Aspergillus* [48].

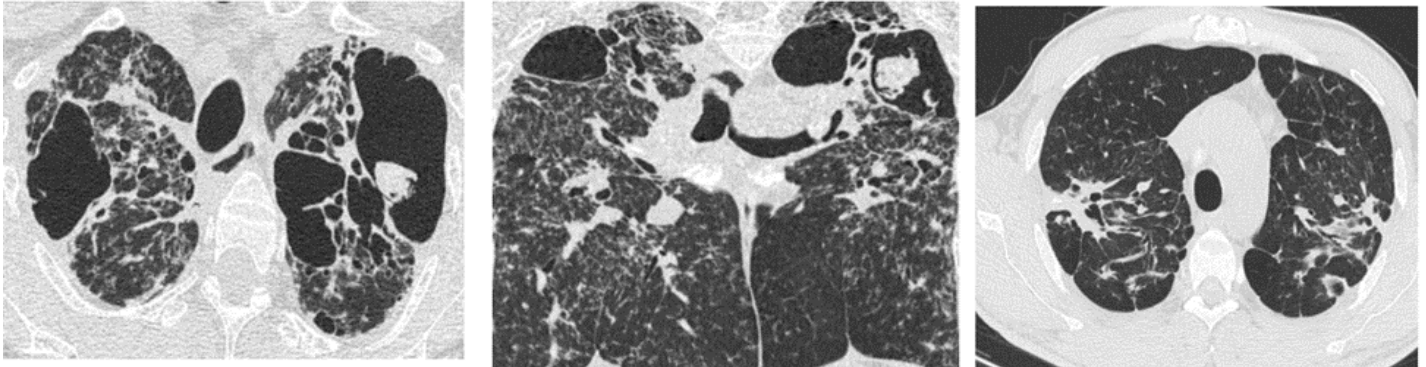


Рис. 4. КТ-изображение, демонстрирующее ХФАЛ с фиброзирующим процессом в легких.

Подострый аспергиллез – это подострое течение инфекционного процесса продолжительностью от 1 до 3 месяцев (Рис. 5). Характеризуется инвазией тканей, а его патофизиология схожа с таковой у инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ). У большинства пациентов наблюдается легкий или умеренный иммунодефицит, а в некоторых случаях – соответствие критериям ИАЛ.

Прогноз неблагоприятный по сравнению с другими подтипами ХАЛ, т.к. часто обнаруживается положительный результат на антиген галактоманна *Aspergillus* в сыворотке крови, что отражает инвазию тканей. Лечение аналогично ИАЛ и включает противогрибковую терапию [49].

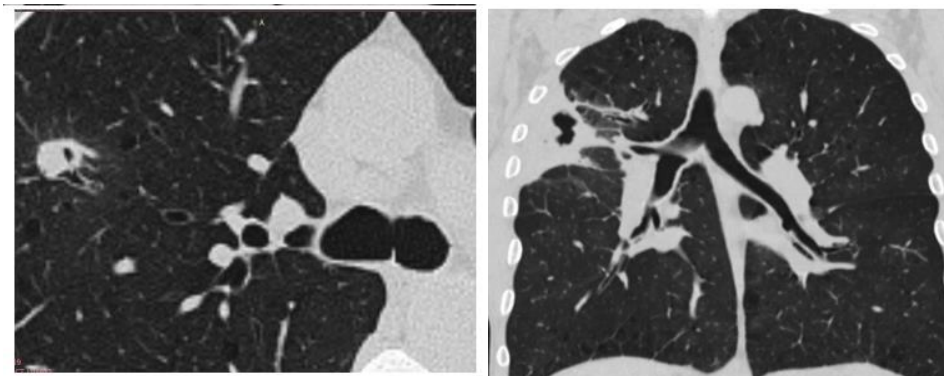


Рис. 5. КТ-изображение, демонстрирующее подострое течение аспергиллеза легких (более 3 мес.).

Нодулярный аспергиллез представляет собой узловые образования в легочной ткани, не сопровождающиеся формированием полостей или аспергилломы. Данный фенотип заболевания остается малоизученным. Нодулярный аспергиллез крайне трудно отличить от объемных образований другой этиологии (Рис. 6). Большинство авторов сходятся во мнении, что кли-

нические проявления и данные компьютерной томографии (КТ) не всегда дают возможность провести такую дифференциальную диагностику, в связи с чем диагноз верифицируют на основании гистологического исследования биоптатов или операционного материала [50].



Рис. 6. КТ-картина нодулярного аспергиллеза легких.

Диагностика.

Диагностика ХАЛ основывается на совокупности клинических, рентгенологических и микробиологических признаков. Для точной диагностики и эффективного лечения пациента требуется согласованность результатов инструментального и микологического обследования. Рекомендации подчеркивают важность сочетания КТ грудной клетки со специфическими измерениями IgG к *Aspergillus* в процессе диагностики [1].

КТ играет ключевую роль в мониторинге пациентов после перенесенного туберкулеза, оценке дальнейших изменений паренхимы легких и поздних осложнений, таких как ХАЛ. Пациентам с факторами риска ХАЛ (в основном с наличием полостей в легких) показано последующее динамическое наблюдение с помощью низкодозовой КТ [51]. Простая одиночная аспергиллома на КТ характеризуется наличием внутрисполостного содержимого, отделенного от стенки полости прослойкой воздуха, что в совокупности и формирует симптом полумесяца, или воздушного серпа. Однако этот симптом не является полностью специфичным и встречается при многих других заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы. Также на изображениях грудной клетки можно наблюдать другие рентгенологические признаки, такие как утолщение паракостальной плевры и участки консолидации [52, 53]. Несмотря на то, что лучевые признаки аспергилломы достаточно специфичны, для точного диагноза требуется микробиологическое подтверждение. Хронический кавитарный аспергиллез представляет собой несколько полостей, которые могут иметь грибной шар. Неравномерно утолщенная стенка полости, содержащей грибной шар, морфологически состоит из фиброзной ткани с некрозом внутреннего слоя [54]. В ретроспективно изученной серии из 60 пациентов, оперированных по поводу ХАЛ, именно наличие полостей с грибным шаром составили наибольшую долю случаев (46,7%) [54]. Хронический фиброзирующий аспергиллез, как правило, представляет собой узловые образования в легких без формирования полости и грибкового шара [55]. Нодулярный аспергиллез – наиболее сложная форма ХАЛ в плане дифференциальной диагностики с другими периферическими легочными новообразованиями. Отмечено, что дифференциальная диагностика нодулярного аспергиллеза с помощью КТ представляется затруднительной [56].

Рекомендации Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) подчеркивают роль выявления положительного результата теста на специфические IgG-антитела к *Aspergillus* и характерной картины на КТ грудной клетки высокого разрешения. Более чем в 90% случаев для подтверждения ХАЛ достаточно выявления данных маркеров заболевания. Если тест на специфические IgG к *Aspergillus*, являющийся одним из основных методов для подтверждения диагноза, отрицательный, то требуется выявление других маркеров заболевания [57]. Коммерческие тесты обладают чувствительностью 80-96% и специфичностью около 85%; экспресс-тесты *Aspergillus* менее чувствительны

[58]. Хотя тест на IgG-антитела к *Aspergillus* чувствителен, он не является специфическим для ХАЛ, поскольку может быть положительным у пациентов с АБЛА, бронхитом, синуситом или отражать перенесенную ранее инфекцию. Для диагностики ХАЛ были предложены тесты, определяющие IgM и IgA к *Aspergillus*, однако их значимость не была обоснована. Диагностика, основанная исключительно на результатах уровня IgG, считается неадекватной. Положительный тест на IgG к *Aspergillus* является диагностически значимым только при наличии клинико-рентгенологических признаков поражения легких, характерных для ХАЛ или АБЛА [59].

Определение антигена *Aspergillus* (галактоманана, ГМ) при ХАЛ обычно рекомендуется для дифференциальной диагностики. В крови тест, как правило, обладает низкой чувствительностью (23-66%). Использование тестирования на антиген ГМ в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у пациентов с ХАЛ имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с сывороточным ГМ [60, 61]. Однако пороговые значения антигена *Aspergillus* в БАЛ для диагностики ХАЛ не установлены. Было изучено значение уровня ГМ в мокроте, но значимость этого теста сомнительна, т.к. существует риск контаминации образцов *Aspergillus* из окружающей среды. Значимость определения других метаболитов грибов для диагностики ХАЛ, например, определение 1-3-β-d- глюкоана, требует дальнейшего исследования для определения клинической значимости и целесообразности [62].

Обнаружение грибов рода *Aspergillus* в респираторном биологическом материале является одним из критериев постановки диагноза. Однако положительный результат посева мокроты не считается диагностически значимым из-за наличия спор *Aspergillus* в окружающей среде. Более высокий уровень доказательности имеет выделение микромицетов из БАЛ, при этом положительные результаты культурального исследования описаны только у 26-70% пациентов [1]. Выявление культуры грибов из БАЛ также требует дифференциальной диагностики с колонизацией бронхиального дерева и не может являться самостоятельным критерием для постановки диагноза ХАЛ.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) считают более чувствительным методом, чем культуральный анализ, однако в обоих случаях существуют опасения по поводу ложноположительных результатов из-за загрязнения окружающей среды грибами рода *Aspergillus*. У пациентов с ХАЛ основным исследуемым образцом является бронхоальвеолярная жидкость, при этом отмечается стабильная чувствительность, но имеют место проблемы со стандартизацией методов тестирования [63]. Существуют дополнительные тесты на нуклеиновые кислоты, такие как ПЦР в реальном времени и петлевая изотермическая амплификация (LAMP) [64]. Разработан новый генетический тест для пяти основных видов *Aspergillus* с использованием LAMP, ориентированный на респираторные образцы. Показано, что диагностическая эффективность для ХПА составляет 71,4% чувствительности и 87,0% – специфичности [65].

При нодулярной форме ХАЛ нередко диагноз устанавливают на основании гистологического исследования операционного материала или биоптата, позволяющего дифференцировать ХАЛ с онкологическими заболеваниями или другими инфекционными и воспалительными процессами. При наличии микотического поражения легких в гистологических препаратах, окрашенных по Шиффу (PAS) и/или Грокотт, визуализируют тонкие септированные гифы с ветвлением под острым углом [1].

Таким образом, основными критериями постановки диагноза являются:

1) наличие на КТ органов грудной клетки (ОГК) одного или нескольких полостных образований, которые могут содержать грибковый шар или солидные очаговые образования;

2) хроническое (более трех месяцев) течение заболевания;

3) наличие специфических антител класса IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;

4) положительный антиген *Aspergillus* (галактоманнан) в БАЛ;

5) обнаружение гиф *Aspergillus* spp. при микроскопии окрашенных препаратов, полученных из мокроты, БАЛ или биопсийного материала;

6) выделение культуры *Aspergillus* spp. при микробиологическом посеве образцов (мокрота, БАЛ, биоптат);

Необходимо учитывать, что при мультифокальном поражении (более одной полости) следует исключить другие заболевания со схожей рентгенологической картиной. Клинико-рентгенологические критерии ХАЛ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Клинико-рентгенологические критерии ХАЛ

Клиническая форма ХАЛ	Диагностические критерии
Простая аспергиллома	<ul style="list-style-type: none"> Минимальные симптомы или бессимптомное течение; единственная полость в легком, содержащая грибковый шар; иммунокомпетентный пациент; отсутствие рентгенологического прогрессирования в течение как минимум 3 месяцев. <p>В совокупности с одним или несколькими микологическими критериями:</p> <ul style="list-style-type: none"> тест IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови положительный или отрицательный (+/-); антиген <i>Aspergillus</i> (галактоманнан) в БАЛ чаще отрицательный; обнаружение гиф <i>Aspergillus</i> spp. при микроскопии (+/-); выделение культуры <i>Aspergillus</i> spp. (+/-).
Хронический кавернозный легочный аспергиллез	<ul style="list-style-type: none"> Выраженные симптомы (дыхательная недостаточность и/или общие); одна или несколько полостей в легких ± наличие внутрипросветного материала; рентгенологическое прогрессирование в течение как минимум 3 месяцев. <p>В совокупности с одним или несколькими микологическими критериями:</p> <ul style="list-style-type: none"> тест IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови положительный или отрицательный (+/-); антиген <i>Aspergillus</i> (галактоманнан) в БАЛ чаще положительный; обнаружение гиф <i>Aspergillus</i> spp. при микроскопии (+/-); выделение культуры <i>Aspergillus</i> spp. (+/-).
Хронический фиброзирующий аспергиллез легких	<ul style="list-style-type: none"> Тяжелое разрушение двух или более долей легких; значительная потеря функции легких; фиброз может проявляться в виде консолидации или больших полостей. <p>В совокупности с одним или несколькими микологическими критериями:</p> <ul style="list-style-type: none"> тест IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови положительный или отрицательный (+/-); антиген <i>Aspergillus</i> (галактоманнан) в БАЛ (+/-) чаще положительный; обнаружение гиф <i>Aspergillus</i> spp. при микроскопии (+/-); выделение культуры <i>Aspergillus</i> spp. (+/-).
Подострый аспергиллез	<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с относительным иммунодефицитом; заболевание развивается в течение 1-3 месяцев; рентгенологические данные могут включать кавитацию, узелки и прогрессирующую консолидацию с образованием абсцессов; гистологическое исследование показывает поражение легочной ткани гифами; микробиологические исследования соответствуют таковым при инвазивном аспергиллезе; <p>Микологические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> тест IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови положительный или отрицательный (+/-); антиген <i>Aspergillus</i> (галактоманнан) в БАЛ чаще положительный; обнаружение гиф <i>Aspergillus</i> spp. при микроскопии (+/-); выделение культуры <i>Aspergillus</i> spp. (+/-).
Нодулярный аспергиллез	<ul style="list-style-type: none"> Один или несколько узелков, которые могут иметь или не иметь полости; основные дифференциальные диагнозы включают туберкулез, рак легких и другие грибковые инфекции; гистологическое исследование является золотым стандартом диагностики; инвазия тканей не является характерным признаком, хотя некроз встречается часто. <p>Микологические критерии чаще отрицательные:</p> <ul style="list-style-type: none"> тест IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови положительный или отрицательный (+/-); антиген <i>Aspergillus</i> (галактоманнан) в БАЛ (+/-); обнаружение гиф <i>Aspergillus</i> spp. при микроскопии (+/-); выделение культуры <i>Aspergillus</i> spp. (+/-).

Лечение.

Лечение ХАЛ длительное (не менее 6 месяцев), часто пожизненное, сложное, направленное на контроль симптомов, предотвращение прогрессирования и улучшение качества жизни. Базисную терапию первой линии составляют пероральные азолы (итраконазол, вориконазол, позаконазол, изавуконазол). Однако их применение у пациентов с посттуберкулезным ХАЛ осложняется проблемами биодоступности (особенно итраконазола), лекарственными взаимодействиями, токсичностью, возможной резистентностью к азоловым препаратам и не всегда предотвращает прогрессирование заболевания. Мониторинг концентрации препаратов в плазме становится критически важным [66].

Рефрактерное течение ХАЛ или его осложненных форм (например, длительным кровохарканьем) требует хирургического вмешательства. Однако оперативное лечение в некоторых случаях (при распространенном процессе, бронхоплевральных свищах, эмпиеме плевры и пр.) сопряжено с высоким риском осложнений из-за выраженного фиброза и плевральных сращений. Пациентам с умеренным или тяжелым кровохарканьем как временная мера перед радикальным хирургическим лечением может потребоваться эмболизация. Атипичная резекция легкого с аспергилломой является окончательным вариантом терапии для пациентов с сохранной функцией легких [1]. При адекватной подготовке и соблюдении техники можно добиться радикального излечения, предотвратить угрожающие жизни осложнения и значительно улучшить прогноз течения заболевания. Современным перспективным направлением в этой области является расширение использования малоинвазивных методик с индивидуальным подходом к выбору объема вмешательства [1].

Рациональный выбор метода хирургического лечения может снизить риск послеоперационных осложнений. В последние годы предпринимаются попытки роботизированной хирургии. В качестве альтернативных методов открытой хирургии рекомендуют как однопортовую, так и многопортовую видеоассистированную торакатомию, потенциально снижающую количество осложнений и продолжительность пребывания в больнице. Эти способы предложены для резекции простой аспергилломы и мультифокального заболевания без инфильтрации корня легкого. Пациентам, которым противопоказана резекция легкого из-за возраста, тяжелой дыхательной недостаточности или общего плохого состояния здоровья, при периферическом расположении аспергилломы показана каверностомия, после которой выполняется торакопластика с одновременной трансплантацией мышечного лоскута [67]. По данным Arai H. и соавторов, несмотря на то, что видеокаверноскопию для удаления аспергилломы применяли достаточно часто, рецидив наблюдали примерно в половине случаев [68].

Не существует установленного протокола периоперационной противогрибковой терапии. В большинстве исследований рекомендовано предоперационное или периоперационное использование антимикотиков в течение 14 дней и более для предотвращения рецидива [54]. Послеоперационная противогрибковая терапия необходима, если ожидается, что возбудитель может остаться в тканях легкого.

Эмболизация бронхиальных артерий – это безопасная и малоинвазивная процедура для лечения кровохарканья, позволяющая проводить повторные вмешательства [69]. Процедура показана в случаях, когда радикальное хирургическое лечение откладывается или является нецелесообразным, у 64-100% пациентов с ХАЛ гемостаз достигается в течение 24 часов после эмболизации [70].

Ключевыми целями терапии являются уменьшение симптомов, предотвращение прогрессирования грибкового осложнения и минимизация потери функции легких.

Основные препараты для фармакотерапии ХАЛ – триазолы с противогрибковой активностью: итраконазол или вориконазол, возможно применение позаконазола или изавуконазола [49].

В течение последних 30 лет препаратом первой линии является итраконазол благодаря своей умеренной стоимости и хорошей доступности. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании было отмечено, что итраконазол в дозе 400 мг/день в течение 6 месяцев показал значительно более высокую частоту ремиссии, чем в группе пациентов, получавших только поддерживающую терапию (76,5% vs 37,5%) [71]. Частота рецидивов составила 38% при продолжительности лечения 6 месяцев и 10% – при 12. При этом существенных различий в результатах между терапией итраконазолом, вориконазолом или позаконазолом не выявлено. В то же время на сегодняшний день, согласно действующим клиническим рекомендациям, итраконазол остается основным препаратом для лечения ХАЛ. Требуется коррекция дозы в зависимости от массы тела пациентов (200 мг/день – для 30-39 кг, 300 мг/день – для 40-49 кг и 400 мг/день – для 50 кг и более) для снижения риска нежелательных явлений и обеспечения возможности длительного применения. Существует несколько фармакологических форм препарата. Доказано, что при приеме капсул итраконазола создаются более низкие концентрации его в крови, чем при приеме сиропа [72]. Для увеличения концентрации действующего вещества в крови раствор для приема внутрь следует принимать натощак, чтобы обеспечить лучшее всасывание препарата, а капсулы – после приема жирной пищи и запивать кислым напитком.

Эффективность вориконазола при терапии ХАЛ варьирует от 32% до 80%, наиболее высокая – при по-

достром процессе или хроническом кавернозном аспергиллезе (58% vs 32%) [73]. В ретроспективном анализе 160 больных ХАЛ процент пациентов с улучшением был выше в группе лиц, получавших вориконазол, чем в группе принимавших итраконазол (40,0% vs 18,2%). Однако у стабильных пациентов эффективность в обеих группах составляла 53% и 51% [74]. Для лечения используют стандартные дозировки: доза насыщения – 800 мг для взрослого человека весом более 50 кг, поддерживающая – 400 мг в сутки. Вориконазол считается препаратом первой линии лечения ХАЛ и может назначаться в качестве альтернативного средства при неэффективности или непереносимости итраконазола [47]. Длительное применение вориконазола связано с повышенным риском развития рака кожи, поэтому препарат не следует применять более 12 месяцев [75]. Для правильного подбора дозы вориконазола рекомендуется терапевтический мониторинг лекарственных средств [1]. Вориконазол является ингибитором фермента CYP2C9, что также может приводить к лекарственным взаимодействиям. Данное обстоятельство необходимо учитывать при назначении антибиотиков, сердечных гликозидов, статинов, антикоагулянтов и т.д. В случае непереносимости или токсичности могут быть использованы позаконазол или изавуконазол.

Эффективность перорального применения позаконазола при ХАЛ составляет от 44% до 61% [76]. Изавуконазол также эффективен при лечении ХАЛ. В рандомизированном исследовании эго эффективность была несколько выше вориконазола (82,7% vs 77,8%) [77]. Побочные реакции на лекарственные препараты наблюдали чаще при использовании вориконазола [78]. При этом для изавуконазола, поскольку он обладает стабильной фармакокинетикой, терапевтический лекарственный мониторинг обычно не требуется. Поддерживающая доза изавуконазола составляет 200 мг в сутки.

В редких случаях паназальной резистентности назначают внутривенный амфотерицин В или эхинокандины. Внутривенное введение амфотерицина В дезоксихолата считается менее эффективным и не рекомендуется пациентам с ХАЛ. Эффективность липосомального амфотерицина В при ХАЛ колеблется от 52,9% до 73,8% [79]. Применение эхинокандинов характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с другими антимикотиками. Кроме того, т.к. они не метаболизируют с участием ферментов цитохрома P450, у них значительно меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с азольными противогрибковыми препаратами. Эффективность эхинокандинов при ХАЛ колеблется от 42,4% до 77,8% [80].

Внутрибронхиальная терапия при ХАЛ.

В рандомизированном контролируемом исследовании, оценивающим эффект внутрибронхиальной терапии вориконазолом у пациентов с ХАЛ и кровохарканием, в группе лиц, получавших комбинированную терапию (пероральную и внутрибронхиальную), было отмечено значительное снижение тяжести кровохаркания по сравнению с контрольной группой (86,7% против 36,7%) [81]. Mohan A. и соавторы показали эффективность применения вориконазола (400 мг в 20 мл 0,9% физиологического раствора), вводимого внутрибронхиально с недельными интервалами в течение 4 недель. При этом наблюдали прекращение кровохарканья у 68,3% пациентов и уменьшение размеров аспергилломы [82]. Ранее проведение внутрибронхиальной терапии итраконазолом приводило к значительному уменьшению размеров аспергиллом [83].

В случаях трудноизлечимого кровохаркания у пациентов, когда хирургическое вмешательство невозможно и отсутствуют сопутствующие нарушения свертываемости крови, допустимо введение амфотерицина В в полость с грибным шаром [84]. Противогрибковые препараты могут вводиться в полость легкого либо трансторакально, либо бронхоскопически. При ретроспективном анализе 20 случаев, в которых осуществляли трансторакальное внутривещное введение амфотерицина В, кровотечение было остановлено в 85% случаев [85]. Стандартная доза составляет 50 мг амфотерицина В, растворенного в 20 мл 5% раствора декстрозы, и вводится в количестве, зависящем от размера полости. При отсутствии трансторакального катетера альтернативный метод включает сочетание амфотерицина В с желатином для длительного удержания в полости под контролем КТ [1]. Во время инъекции положение пациента корректируется для предотвращения перемещения препарата в интактные бронхи. Осложнения могут включать кашель, боль в груди, пневмоторакс и бронхиальный рефлюкс. В публикации [86] сообщено об одном случае, когда повторное бронхоскопическое введение L-АМБ привело к исчезновению аспергилломы.

Эффективным было проведение ингаляционной терапии раствором амфотерицина. В проспективном, открытом, рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали эффективность ингаляционной терапии амфотерицином В (50 мг/день в течение 7 дней) с пероральным приемом итраконазола (400 мг/день в течение 6 месяцев) у больных ХАЛ [87]. Пациенты вдыхали левосальбутамол – 1,25 мг в течение 10 минут, после чего следовали ингаляции амфотерицином В (50 мг/10 мл) в течение 30 минут. Ингаляционная терапия амфотерицином В вызывала кашель у 40% пациентов, но не приводила к нарушению функции почек, серьезному побочному эффекту амфотерицина В. Namada N. с коллегами представили результаты успешного лечения ингаляционным L-амфотерицином В (25

мг, дважды в день) в комбинации с вориконазолом по сравнению с монотерапией последним [88].

Рекомендуемая продолжительность противогрибковой терапии при ХАЛ составляет не менее 6-12 месяцев, ее эффективность оценивают как минимум через 3 месяца [1]. Клиническое или рентгенологическое ухудшение после 6 месяцев терапии считают неэффективным лечением. Крайне важно определить причины клинического или рентгенологического ухудшения. Не следует полагаться на результаты специфических тестов в сыворотке крови для определения ответа на терапию. Хотя изменения в результатах визуализационных исследований переменны, исчезновение аспергиллом, уменьшение толщины стенки полости и уменьшение толщины плевральной стенки сильно коррелируют с клиническим улучшением. Напротив, изменения размера полости не связаны с прогрессированием ХАЛ [89].

Прогноз.

Смертность пациентов с ХАЛ в течение года составляет от 7% до 32% и увеличивается до существенных 38-52,6% через 5 лет, что указывает на неблагоприятный прогноз. Прогностически неблагоприятными факторами являются: возраст 65 лет и старше, мужской пол, недостаточный вес (ИМТ <18,5 кг/м²),

ухудшение показателей дыхательной недостаточности и недоедание [20]. Также с высокой смертностью коррелируют: низкое содержание сывороточного альбумина в крови, повышенный уровень С-реактивного белка, высокий уровень ФНО- α , высокий уровень ИЛ-1 β , прогрессия уровня IgG к *Aspergillus* [87]. Напротив, к прогностически благоприятным факторам относят: более высокий ИМТ, низкий индекс коморбидности Чарльсона и противогрибковую терапию в течение более 6 месяцев [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический аспергиллез легких – сложный патологический процесс, понимание которого подчеркивает необходимость персонализированного медицинского подхода к каждому пациенту. Изучение факторов патогенности возбудителей, эпидемиологии, патогенеза, факторов риска и оптимизация диагностики и лечения являются необходимым условием для улучшения прогноза заболевания. Комплексный и индивидуальный подход к ведению пациентов с ХАЛ способствует повышению выживаемости и улучшению качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denning D.W., Cadranet J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. ESCMID-ECMM-ERS guideline. European Respiratory Journal. 2016; 47 (1): 45-68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015
2. Lee M.R., Chang L.Y., Ko J.C., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis in patients with destroyed lung. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2013; 51 (8): 811-7. doi:10.3109/13693786.2013.806826
3. Zarif A., Thomas A., Vayro A. Chronic pulmonary aspergillosis: A brief review. Yale J. Biol. Med. 2021; 94 (4): 673-679. PMID: 34970105
4. Denning D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Lancet Infect. Dis. 2024; 24 (7): e428-e438. doi:10.1016/S1473-3099(23)00692-8
5. Bennett J. On the parasitic vegetable structures found growing in living animals. Trans Royal Soc. Edinburgh. 1844; 15 (2): 277-294. doi:10.1017/S0080456800029963
6. Kelmenson V.A. Treatment of pulmonary aspergillosis. Dis. Chest. 1959; 36: 442-3. doi:10.1378/chest.36.4.442
7. Deve F. A new anatomical shape radiological primary pulmonary fungal infection. The mega-mycetoma intra- bronchiectasique. Arch. Med. Chir. Appar. Respir 1938; 13: 337.
8. Finegold S.M., Will D., Murray J.F. Aspergillosis: A review and report of 12 cases. J. Med. 1959; 27: 463-482.
9. Longbottom J.L., Pepys J., Clive F.T. Diagnostic precipitin test in *Aspergillus* pulmonary mycetoma. Lancet. 1964; 1 (7333): 588-9. doi: 10.1016/s0140-6736(64)91335-2
10. Gefter W.B., Weingrad T.R., Epstein D.M., et al. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. Radiology 1981; 140 (2): 313-21. doi: 10.1148/radiology.140.2.725570
11. Binder R.E., Faling L.J., Pugatch R.D., et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. Medicine 1982; 61 (2): 109-24. doi: 10.1097/00005792-198203000-00005
12. Battaglini J.W., Murray G.F., Keagy B.A., et al. Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma. Ann. Thorac. Surg. 1985; 39 (6): 512-6. doi: 10.1016/s0003-4975(10)61986-8
13. Daly R.C., Pairolero P.C., Piehler J.M., et al. Pulmonary aspergilloma. Results of surgical treatment. 1986; 92: 981-988. PMID: 3097424

14. Denning D.W., Riniotis K., Dobrashian R., et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: Case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 Suppl 3: S265-80. doi: 10.1086/376526
15. Godet C., Philippe B., Laurent F., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration* 2014; 88 (2): 162-74. doi: 10.1159/000362674
16. Hope W.W., Walsh T.J., Denning D.W. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med. Mycol.* 2005; 43 Suppl 1: S207-38. doi: 10.1080/13693780400025179
17. Izumikawa K., Tashiro T., Tashiro M., et al. Pathogenesis and clinical features of chronic pulmonary aspergillosis – is it possible to distinguish CNPA and CCPA clinically? *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (3): 208-12. doi:10.1016/j.jiac.2013.10.016
18. Barac A., Vujovic A., Drazic A., et al. Diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis: Clinical, radiological or laboratory? *J. Fungi (Basel)*. 2023; 9 (11): 1084. doi: 10.3390/jof9111084
19. Akram W., Ejaz M.B., Mallhi T.H., et al. Clinical manifestations, associated risk factors and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis (CPA): Experiences from a tertiary care hospital in Lahore, Pakistan. *PLoS ONE*. 2021; 16: e0259766. doi: 10.1371/journal.pone.0259766
20. Zhong H., Wang Y., Gu Y., et al. Clinical features, diagnostic test performance, and prognosis in different subtypes of chronic pulmonary aspergillosis. *Front. Med (Lausanne)*. 2022; 9: 811807. doi: 10.3389/fmed.2022.811807
21. Iqbal N., Irfan M., Mushtaq A., Jabeen K. Underlying conditions and clinical spectrum of chronic pulmonary aspergillosis (CPA): An experience from a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J. Fungi*. 2020; 6: 41. doi: 10.3390/jof6020041
22. Denning D.W., Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17: e357-e366. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30309-2
23. Aguilar-Company J., Martín M.T., Goterris-Bonet L., et al. Chronic pulmonary aspergillosis in a tertiary care centre in Spain: A retrospective, observational study. *Mycoses*. 2019; 62 (9): 765-772. doi: 10.1111/myc.12950
24. Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 2011; 89 (12): 864-72. doi: 10.2471/BLT.11.089441
25. Hou X., Zhang H., Kou L., et al. Clinical features and diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis in Chinese patients. *Medicine*. 2017; 96: e8315. doi: 10.1097/MD.00000000000008315
26. Васильева И.А. Доклад Главного внештатного специалиста фтизиатра Минздрава России. [Vasilyeva I.A. Report by the Chief freelance specialist of the phthisiatrician of the Ministry of Health of Russia. (In Russ.)]. <https://nmrc.ru/spetsialisty/vasileva-irina-anatolevna/>
27. Madden A.E., Ofori S.K., Budu M., et al. A Systematic review of chronic pulmonary aspergillosis among patients treated for pulmonary tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 2025; 81 (4): e163-e171. doi: 10.1093/cid/ciaf150
28. Takazono T., Tashiro M., Izumikawa K., Mukae H. Challenges in the diagnosis and treatment of chronic pulmonary aspergillosis in Japan. *Respir. Investig.* 2025; 63 (4): 488-494. doi: 10.1016/j.resinv.2025.04.005
29. Shinfuku K., Suzuki J., Takeda K., et al. Validity of Platelia *Aspergillus* IgG and *Aspergillus* precipitin test to distinguish pulmonary aspergillosis from colonization. *Microbiol Spectr.* 2023; 11 (1): e0343522. doi: 10.1128/spectrum.03435-22
30. Namusobya M., Bongomin F., Mukisa J., et al. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with active pulmonary tuberculosis with persisting symptoms in Uganda. *Mycoses*. 2022; 65 (6): 625-634. doi: 10.1111/myc.13444
31. Kwon-Chung K.J., Sugui J.A. *Aspergillus fumigatus* – what makes the species a ubiquitous human fungal pathogen? *PLoS Pathog.* 2013; 9 (12): 1-4. doi: 10.1371/journal.ppat.1003743
32. Gu X., Hua Y.H., Zhang Y.D., et al. The Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*, host defense mechanisms, and the development of AFMP4 antigen as a vaccine. *Pol. J. Microbiol.* 2021; 70: 3-11. doi: 10.33073/pjm-2021-003
33. Ries L.N.A., Pardeshi L., Dong Z., et al. The *Aspergillus fumigatus* transcription factor RglT is important for gliotoxin biosynthesis and self-protection, and virulence. *PLOS Pathog.* 2020; 16: e1008645. doi: 10.1371/journal.ppat.1008645
34. Dellière S., Amanianda V. Humoral immunity against *Aspergillus fumigatus*. *Mycopathologia*. 2023; 8: 603-621. doi:10.1007/s11046-023-00742-0
35. Masaki K., Fukunaga K., Matsusaka M., et al. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119: 253-257. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.008
36. Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Борзова Ю.В. и др. Сочетание аллергического бронхолегочного аспергиллеза (*A. terreus*) и хронического аспергиллеза легких (*A. fumigatus*). Описание клинического случая и обзор литературы. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (1): 28-35. [Kuznetsov V.D., Kozlova Y.I., Borzova Y.V., et al. Combination of allergic bronchopulmonary aspergillosis (*A. terreus*) and chronic pulmonary aspergillosis (*A. fumigatus*). Clinical case and review of literature. *Problems in Medical Mycology*. 2020; 22 (1): 28-35. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2020-1-28-35
37. Takahashi-Nakaguchi A., Muraosa Y., Hagiwara D., et al. Genome sequence comparison of *Aspergillus fumigatus* strains isolated from patients with pulmonary aspergilloma and chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2015; 53 (4): 353-60. doi: 10.1093/mmy/myv003

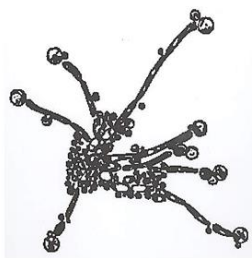
38. *Шагдильева Е.В., Зайцева Е.А., Шадривова О.В. и др.* Хронический аспергиллез легких у пациентов после перенесенной COVID-19: описание клинических случаев и обзор литературы. Проблемы медицинской микологии. 2020; 22 (4): 8-14. [Shagdileeva E.V., Zaytseva E.A., Shadrivova O.V., et al. Patients with chronic pulmonary aspergilliosis after COVID-19: de-scription of clinical cases and literature review. Problems in Medical Mycology. 2020; 22 (1): 8-14]. doi: 10.24412/1999-6780-2020-4-8-14
39. *Шадривова О.В., Фролова Е.В., Тараскина А.Е., Клишко Н.Н.* Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллеза. Журнал инфектологии. 2017; 9 (1): 47-54. [Shadrivova O.V., Frolova E.V., Taraskina A.E., Klimko N.N. Molecular genetic and immunological aspects of invasive aspergilliosis. Journal Infectology. 2017; 9 (1): 47-54. (In Russ.)]. doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-1-47-54
40. *Bongomin F., Harris C., Foden P., et al.* Innate and adaptive immune defects in chronic pulmonary aspergilliosis. J. Fungi (Basel) 2017; 3 (2): 26. doi: 10.3390/jof3020026
41. *Colombo S.A.P., Hashad R., Denning D.W., et al.* Defective interferon-gamma production is common in chronic pulmonary aspergilliosis. J. Infect. Dis. 2022; 225 (10): 1822-1831. doi: 10.1093/infdis/jiab583
42. *Smith N.L., Hankinson J., Simpson A., et al.* Reduced expression of TLR3, TLR10 and TREM1 by human macrophages in chronic cavitary pulmonary aspergilliosis, and novel associations of VEGFA, DENND1B and PLAT. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (11): O960-8. doi: 10.1111/1469-0691.12643
43. *Smith N.L., Hankinson J., Simpson A., et al.* A prominent role for the IL1 pathway and IL15 in susceptibility to chronic cavitary pulmonary aspergilliosis. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (8): O480-8. doi: 10.1111/1469-0691.12473
44. *Dureault A., Tcherakian C., Poiree S., et al.* Spectrum of pulmonary aspergilliosis in Hyper-IgE syndrome with autosomal-dominant STAT3 deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7 (6): 1986-1995.e3. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.041
45. *Bongomin F., Asio L.G., Baluku J.B., et al.* Chronic pulmonary aspergilliosis: Notes for a clinician in a resource-limited setting where there is no mycologist. J. Fungi. 2020; 6: 75. doi: 10.3390/jof6020075
46. *Denning D.W., Chakrabarti A.* Fungal infections of the lungs and sinuses in non-immunocompromised patients. Lancet Infect. Dis. 2017; 17: e357-e366. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30309-2
47. *Patterson T.F., Thompson G.R. 3rd, Denning D.W., et al.* Practice guidelines for the diagnosis and treatment of aspergilliosis: 2016 update from the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2016; 63 (4): e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326
48. *Kosmidis C., Newton P., Muldoon E.G., et al.* Chronic fibrosing pulmonary aspergilliosis: a cause of 'destroyed lung' syndrome. Infect Dis (Lond). 2017; 49 (4): 296-301. doi: 10.1080/23744235.2016.1232861
49. *Tashiro M., Takazono T., Izumikawa K.* Chronic pulmonary aspergilliosis: comprehensive insights into epidemiology, treatment, and unresolved challenges. Ther. Adv. Infect. Dis. 2024; 11: 20499361241253751. doi:10.1177/20499361241253751
50. *Kosmidis C., Achira M., Yong J., et al.* *Aspergillus* nodules: natural history and the effect of antifungals. Mycoses 2024; 67 (3): e13716. doi: 10.1111/myc.13716
51. *Николаева Н.Г.* Возможности КТ в диагностике хронического аспергиллеза легких. Автореф. дисс...к.м.н., 2024; 25 с. [Nikolaeva N.G. The possibilities of CT in the diagnosis of chronic pulmonary aspergilliosis. The abstract. Dissertation...Candidate of Medical Sciences, 2024; 25 p. (In Russ.)].
52. *Ando T., Tochigi N., Gocho K., et al.* Pathophysiological implication of computed tomography images of chronic pulmonary aspergilliosis. Jpn. J. Infect. Dis. 2016; 69 (2): 118-26. doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.028.
53. *Desai S.R., Hedayati V., Patel K., Hansell D.M.* Chronic aspergilliosis of the lungs: unravelling the terminology and radiology. Eur. Radiol. 2015; 25 (10): 3100-7. doi.org/10.1007/s00330-015-3690-7
54. *He B., Wan C., Zhou W., et al.* Clinical profile and surgical outcome for different type of chronic pulmonary aspergilliosis. Am. J. Transl. Res. 2019; 11 (6): 3671-3679. PMID: 31312378
55. *Ramachandran P., Savio J., Padaki P., et al.* A simple X-ray scoring system for the diagnosis of chronic pulmonary aspergilliosis. Mycoses 2021; 64 (7): 788-793. doi: 10.1111/myc.13284
56. *Ito Y., Tanigawa M., Takemura T., et al.* Chronic nodular pulmonary aspergilliosis in a patient with rheumatoid arthritis. Intern. Med. 2019; 58 (7): 979-84. doi.org/10.2169/internalmedicine.1918-18.
57. *Takeda K., Suzuki J., Watanabe A., et al.* Non-*fumigatus Aspergillus* infection associated with a negative *Aspergillus* precipitin test in patients with chronic pulmonary aspergilliosis. J. Clin. Microbiol. 2022; 60 (2): e0201821. doi:10.1128/JCM.02018-2
58. *Salzer H.J.F., Reimann M., Oertel C., et al.* *Aspergillus*-specific IgG antibodies for diagnosing chronic pulmonary aspergilliosis compared to the reference standard. Clin Microbiol Infect 2023; 29 (12): 1605.e1-1605.e4. doi:10.1016/j.cmi.2023.08.032
59. *Denning D.W., Page I.D., Chakaya J., et al.* Case definition of chronic pulmonary aspergilliosis in resource-constrained settings. Emerg. Infect. Dis 2018; 24 (8): e171312. doi: 10.3201/eid2408.171312

60. *Sehgal I.S., Dhooria S., Choudhary H., et al.* Utility of serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan in diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (3): e01821-18. doi: 10.1128/JCM.01821-18
61. *de Oliveira V.F., Silva G.D., Tabora M., et al.* Systematic review and meta-analysis of galactomannan antigen testing in serum and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis: defining a cutoff. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 2023; 42 (9): 1047-1054. doi: 10.1007/s10096-023-04639-0
62. *Urabe N., Sakamoto S., Sano G., et al.* Usefulness of two *Aspergillus* PCR assays and *Aspergillus* Galactomannan and beta-d-glucan testing of bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.* 2017; 55 (6): 1738-1746. doi: 10.1128/JCM.02497-16
63. *Ye F., Zeng P., Li Z., et al.* Detection of *Aspergillus* DNA in BALF by real-time PCR and galactomannan antigen for the early diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2021; 51 (5): 698-704. PMID: 34686513
64. *Oliveira M., Pinto M., Simoes H., et al.* Molecular detection of *Aspergillus* in respiratory samples collected from patients at higher risk of chronic pulmonary aspergillosis. *Infect. Dis. Now.* 2023; 53 (2):104633. doi:10.1016/j.idnow.2022.11.002
65. *Tone K., Suzuki J., Alshahni M.M., et al.* Species-specific detection of medically important aspergilli by a loop-mediated isothermal amplification method in chronic pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2019; 57 (6): 703-709. doi:10.1093/mmy/myy128
66. *Takesue Y., Hanai Y., Oda K., et al.* Clinical practice guideline for the therapeutic drug monitoring of voriconazole in non-asian and asian adult patients: consensus review by the Japanese society of chemotherapy and the Japanese society of therapeutic drug monitoring. *Clin. Ther.* 2022; 44 (12): 1604-1623. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.10.005
67. *Giang N.T., Dung L.T., Hien N.T., et al.* Hemoptysis from complex pulmonary aspergilloma treated by cavernostomy and thoracoplasty. *BMC Surg.* 2019; 19 (1):187. doi: 10.1186/s12893-019-0650-1
68. *Arai H., Tajiri M., Kikunishi N., et al.* Fungus ball removal with video-caveroscopy for complex aspergilloma. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021; 69 (10):1400-1406. doi: 10.1007/s11748-021-01645-x
69. *Miyano Y., Kanzaki M., Onuki T.* Bronchial artery embolization: first-line option for managing massive hemoptysis. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2017; 25 (9): 618-622. doi: 10.1177/0218492316667231
70. *Shin B., Koh W.J., Shin S.W., et al.* Outcomes of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis in patients with chronic pulmonary aspergillosis. *PLoS One.* 2016; 11 (12): e0168373. doi: 10.1371/journal.pone.016837
71. *Sehgal I.S., Dhooria S., Muthu V., et al.* Efficacy of 12-months oral itraconazole versus 6-months oral itraconazole to prevent relapses of chronic pulmonary aspergillosis: an open-label, randomised controlled trial in India. *Lancet. Infect. Dis.* 2022; 23 (2):e 47. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00802-7
72. *de Oliveira V.F., Tabora M., Arcieri V.C., et al.* Itraconazole serum trough concentrations using oral capsules for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: what is the target? *Mycopathologia.* 2023; 188 (5): 693-698. doi:10.1007/s11046-023-00781-7
73. *Cadranel J., Philippe B., Hennequin C., et al.* Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multi-center trial. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31 (11): 3231-9. doi: 10.1007/s10096-012-1690-y
74. *Tashiro M., Takazono T., Saijo T., et al.* Selection of oral antifungals for initial maintenance therapy in chronic pulmonary aspergillosis: a longitudinal analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 70 (5): 835-842. doi: 10.1093/cid/ciz287
75. *Tanaka H., Okuma M., Ishii T.* Occurrence of voriconazole-induced cutaneous squamous cell carcinoma in Japan: data mining from different national pharmacovigilance databases. *Pharmazie.* 2022; 77 (10): 307-310. doi:10.1691/ph.2022.2453
76. *Rodriguez-Goncer I., Harris C., Kosmidis C., et al.* Assessment of posaconazole salvage therapy in chronic pulmonary aspergillosis using predefined response criteria. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018; 52 (2): 258-264. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.06.001.
77. *Kohno S., Izumikawa K., Takazono T., et al.* Efficacy and safety of isavuconazole against deep-seated mycoses: a phase 3, randomized, open-label study in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2023; 29 (2): 163-170. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.010
78. *Bongomin F., Maguire N., Moore C.B., et al.* Isavuconazole and voriconazole for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: a retrospective comparison of rates of adverse events. *Mycoses.* 2019; 62 (3): 217-222. doi:10.1111/myc.12885
79. *Newton P.J., Harris C., Morris J., et al.* Impact of liposomal amphotericin B therapy on chronic pulmonary aspergillosis. *J. Infect.* 2016; 73 (5): 485-495. doi: 10.1016/j.jinf.2016.06.001
80. *Osborne W., Fernandes M., Brooks S., et al.* Pulsed echinocandin therapy in azole intolerant or multiresistant chronic pulmonary aspergillosis: a retrospective review at a UK tertiary centre. *Clin. Respir. J.* 2020; 14 (6): 571-577. doi:10.1111/crj.13171
81. *Hadda V., Doddamani S., Mittal S., et al.* Efficacy of intrabronchial voriconazole instillation for inoperable pulmonary aspergilloma: a pilot randomized controlled trial. *Respiration* 2022; 101 (9): 833-840. doi: 10.1159/000525376
82. *Mohan A., Tiwari P., Madan K., et al.* Intrabronchial voriconazole is a safe and effective measure for hemoptysis control in pulmonary aspergilloma. *J. Bronchology Interv. Pulmonol* 2017; 24 (1): 29-34. doi:10.1097/LBR.0000000000000321

83. Tani S., Tomioka H., Tsuchimoto K., et al. A case of pulmonary aspergilloma successfully treated with transbronchial intracavitary itraconazole. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008; 46 (12): 997-1002. Japanese. PMID: 19195200.
84. Lang M., Lang A.L., Chauhan N., et al. Non-surgical treatment options for pulmonary aspergilloma. *Respir. Med.* 2020; 164: 105903. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105903
85. Kravitz J.N., Berry M.W., Schabel S.I., et al. A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma. *Chest*. 2013; 143 (5):1414-1421. doi:10.1378/chest.12-1784
86. Takeda T., Itano H., Kakehashi R., et al. Direct transbronchial administration of liposomal amphotericin B into a pulmonary aspergilloma. *Respir. Med. Case Rep.* 2014; 11:7-11. doi: 10.1016/j.rmcr.2013.12.003
87. Ray A., Manikanta J., Singh K., et al. An open-label non-inferiority randomised control trial comparing nebulised amphotericin B with oral itraconazole in patients with pulmonary aspergilloma. *Mycoses*. 2021; 64 (9): 1038-1044. doi:10.1111/myc.13329
88. Hamada N., Ishiga M., Tanaka S., et al. Successful treatment of antifungal combination therapy with inhaled liposomal amphotericin B and oral voriconazole for intractable chronic progressive pulmonary aspergillosis. *Int. Med.* 2021; 60 (15): 2465-2468. doi: 10.2169/internalmedicine.6305-20
89. Godet C., Laurent F., Bergeron A., et al. CT imaging assessment of response to treatment in chronic pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2016; 150 (1): 139-47. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.640
90. Huang S.F., Huang C.C., Chou K.T., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: disease severity using image analysis and correlation with systemic proinflammation and predictors of clinical outcome. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (10):842. doi:10.3390/jof7100842

Поступила в редакцию журнала 02.02.26

Принята к печати 18.02.26



Для цитирования: Чувинова И.В., Белова В.В., Кадильников Д.Е. Новые подходы к лечению кандидоза, вызванного *Candida albicans* (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1): 19-27. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-19-27

For citation: Chuvanova I.V., Belova V.V., Kadilnikov D.E. New approaches to the treatment of candidiasis caused by *Candida albicans* (review). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 19-27. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-19-27

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ КАНДИДОЗА, ВЫЗВАННОГО *CANDIDA ALBICANS* (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 обзоре рассмотрены три новых способа лечения кандидоза, вызванного *Candida albicans*: 1) применение миковирусов; 2) использование фагов; 3) применение липосомной формы siРНК для подавления экспрессии целевых генов патогена посредством РНК-интерференции. С помощью миковирусных VIGS-векторов и siРНК возможно осуществить подавление активности генов факторов патогенности *C. albicans*. Также среди миковирусов широко распространены белки-супрессоры РНК-интерференции (VSR), которые могут быть использованы для снижения вирулентности *C. albicans*. Однако наиболее перспективным методом лечения кандидоза является применение фагов и липосомной формы siРНК ввиду наличия значительной экспериментальной базы.

Ключевые слова: кандидоз, *Candida albicans*, миковирусы, VIGS-векторы, белки-супрессоры РНК-интерференции (VSR), siРНК

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF CANDIDIASIS CAUSED BY *CANDIDA ALBICANS* (REVIEW)

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

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

This review examines three new treatment approaches for candidiasis caused by *Candida albicans*: 1) mycoviruses; 2) phages; and 3) liposomal siRNA to suppress the expression of pathogen target genes via RNA interference. Using mycovirus VIGS vectors and siRNA, it is possible to suppress the activity of genes encoding pathogenicity factors in *C. albicans*. RNA interference suppressor proteins (VSRs) are also common among mycoviruses and can be used to reduce the virulence of *C. albicans*. However, the most promising treatment approach for candidiasis is the use of phages and liposomal siRNA due to the availability of a significant experimental base.

Key words: candidiasis, *Candida albicans*, mycoviruses, VIGS-vectors, RNA-interference suppressor proteins (VSR), siRNA

ВВЕДЕНИЕ

Candida albicans (Robin) Berkhout – условно-патогенный микробиот, относящийся к семейству *Saccharomycetaceae* [1, 2]. Этот грибок присутствует в желудочно-кишечном и мочевыводящем трактах человека [3]. При ослаблении иммунной системы *C. albicans* вызывает кандидоз, который может проявлять себя либо как местная инфекция, поражающая кожу и слизистые оболочки, либо как системная (диссеминированная) инфекция в зависимости от степени подавления иммунитета [3, 4]. Наиболее опасной формой является диссеминированный кандидоз [3]. Даже при своевременном лечении с применением противогрибковых препаратов величина неблагоприятного исхода может колебаться от 25 до 40% в зависимости от состояния пациента (показатель расчи-

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

тывался для годового интервала) [3]. В случае распространения микромицета на центральную нервную систему смертность составляет около 90% [3]. Вследствие этого диссеминированный кандидоз входит в четверку наиболее жизнеугрожающих микозов [3]. Отягощает проблему грибковых инфекций развитие у возбудителей микозов устойчивости к противогрибковым лекарственным средствам [5], что особенно актуально при хронических рецидивирующих формах кандидоза. Механизмы развития резистентности *C. albicans* к антимикотикам – многочисленны, но, в первую очередь, ассоциированы с повышенной экспрессией генов АВС-транспортёров и мутациями генов синтеза эргостерола [5]. Данный факт ограничивает эффективность азолов, эхинокандинов и полиенов при лечении кандидоза [5]. В ответ на растущую угрозу грибковых инфекций в октябре 2022 года ВОЗ впервые опубликовала список приоритетных грибковых патогенов, представляющих наибольшую биологическую опасность для населения планеты, в котором *C. albicans* был отнесен к патогенам критического уровня [6].

В настоящее время одним из приоритетных аспектов сдерживания глобального бремени микозов является поиск альтернативных подходов к терапии, инфекций, вызванных *C. albicans*, в первую очередь, хронических, рецидивирующих форм, с целью снижения роста резистентности и негативного влияния противогрибковых препаратов. В своей работе мы хотели остановиться на трех новых направлениях: 1) применение миковирусов; 2) использование фагов; 3) применение дцРНК для РНК-интерференции целевых генов патогена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы осуществляли поиск научных статей в базе данных PubMed, опубликованных преимущественно за период с 2015 по 2025 гг. Поиск литературы проводили по ряду ключевых слов (табл. 1).

Таблица 1

Порядок поиска научной информации в базе данных PubMed

Ключевые слова	Период	Всего найдено	Включено в список литературы	Ссылки на источники из списка литературы
mycoviruses as biocontrol agents	2015-2025	82	2	[2, 7]
mycoviruses in human fungi	2015-2025	20	2	[8, 9]
mycovirus suppressors of RNA-silencing	2015-2025	14	1	[10]
phage <i>Candida albicans</i>	2015-2025	39	4	[4, 11-13]
RNA-based therapies against pathogenic fungi	2015-2025	26	2	[5, 14]
DNA repair genes in <i>Candida</i>	2015-2025	65	12	[1, 15-25]
RAD53 regulates virulence of <i>Candida albicans</i>	2015-2025	8	1	[26]
RNAi pathway <i>Candida</i>	За все время	15	2	[6, 27]
liposomal ligands that bind to <i>Candida albicans</i>	За все время	3	2	[3, 28]
siRNA against human fungal pathogens	2015-2025	162	1	[29]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Миковирусы – это вирусы, поражающие грибы. Геномы миковирусов могут состоять из одноцепочечной РНК с положительным смыслом, одноцепочечной РНК с отрицательным смыслом, двухцепочечной РНК и одноцепочечной ДНК. Геном ДНК-миковирусов небольшой по сравнению с остальными миковирусами, его размеры лежат в пределах от 1,3 до 2,4 кб [2]. ДНК-миковирусы могут напрямую заражать клетку посредством проникновения через поры в клеточной стенке вследствие малого размера вирионов. Они намного меньше, чем вирионы РНК-миковирусов [2]. Поэтому РНК-миковирусы не способны к прямому инфицированию клеток микромицетов [2]. РНК-миковирусы передаются через гифальный анастомоз между одинаковыми (вегетативно совмести-

мыми) штаммами грибов, а также при помощи споруляции и деления клеток [2]. В настоящее время в семействе *Saccharomycetaceae* известны только РНК-миковирусы, которые не передаются внеклеточным путем, что осложняет их использование для лечения кандидоза [2]. ДНК-миковирусы с возможностью внеклеточного заражения найдены пока только у трех фитопатогенных микромицетов (*Sclerotinia sclerotiorum* (Lib.) de Bary, *Fusarium graminearum* Schwabe и *Macrophomina phaseolina* (Tassi) Goid)) и двух возбудителей микозов человека (*Mucor racemosus* Bull. и *Aspergillus* sp.) [2]. Миковирусы, поражающие *C. albicans*, неизвестны. Однако в работе [9] доказано существование вирусоподобных частиц неизвестной природы в клетках *C. albicans*. Скорее всего, их образуют LTR-ретротранспозоны, так как Hough B. и соавторы [2] указывают на существование

таких мобильных генетических элементов у *C. albicans*. Таким образом, применение миковирусов для лечения кандидоза является трудноосуществимым. Единственным выходом из данной ситуации может быть генная модификация ДНК-миковирусов с целью придания им способности заражать *C. albicans* [8]. Предположительно, тогда будут возможны различные пути борьбы с кандидозом на основе миковирусов: 1) создание VIGS-векторов на основе миковирусов; 2) подавление РНК-интерференции при помощи миковирусных белков-супрессоров (VSR).

Технология вирус-индуцированного подавления генов (VIGS) основана на РНК-интерференции вирусных транскриптов в организме-хозяине [7]. РНК-интерференция – это высококонсервативный среди эукариот механизм регуляции экспрессии генов, опосредуемый малой интерферирующей РНК (siРНК) [6]. Среди главных функций данного процесса – борьба с вирусами и транспозонами. РНК-интерференция запускается в ответ на присутствие длинных двухцепочечных РНК (дцРНК). дцРНК могут быть как промежуточными продуктами репликации РНК-вирусов, так и высокоупорядоченными областями вирусной РНК. Фермент Dicer разрезает эти длинные дцРНК на более короткие фрагменты длиной 20-30 нуклеотидов, которые представляют собой siРНК. Далее siРНК соединяется с белками семейства Argonaute (AGO). В результате этого взаимодействия образуется комплекс RISC (РНК-индуцированный сайленсинг), который распознает длинные дцРНК благодаря связыванию с ними siРНК на основе принципа комплементарности. Затем белки AGO расщепляют эту целевую дцРНК, используя свою эндонуклеазную активность. Если в вирусный вектор встроить собственные гены организма, то можно добиться подавления их экспрессии. Изначально данный метод применяли для изучения функций растительных генов. Создание VIGS-векторов на основе миковирусов впервые было осуществлено Zhang L. с коллегами [7]. В этом опыте использовали ДНК-миковирус *F. graminearum* (FgGMTV1) для построения VIGS-векторов, несущих гены факторов патогенности этого микромицета. По результатам эксперимента удалось добиться снижения вирулентности *F. graminearum*. Таким образом, применение миковирусных VIGS-векторов является доказанным и эффективным способом борьбы с патогенными грибами.

Некоторые миковирусы обладают белками-супрессорами РНК-интерференции, способствующими размножению вирусов путем обхода такой генной защиты организма-хозяина [10]. Так, белок p29 гиповируса *Cryphonectria* 1 (CHV1-EP713) вызывает подавление активности гена *dcl-2* у *Cryphonectria parasitica* (Murr.) Barr. В этом же микромицете был найден еще один гиповирус CHV4, имеющий белок-супрессор

p24 со схожей функцией. Было доказано, что подавление РНК-интерференции в *C. parasitica* при помощи p29 или p24 способствует заражению гриба другими миковирусами. Так, инфекция, вызванная CHV1-EP713, облегчает размножение микореовируса MyRV1-Cp9B21, а гиповирус CHV4 способствует распространению другого микореовируса – MyRV2. Также имеются сведения и о других миковирусах, содержащих белки-супрессоры РНК-интерференции. Вирус FgV1 фитопатогенного гриба *F. graminearum* при помощи белка p2 подавляет работу генов DICER2 и AGO1, а белок p10 вируса RnMyRV3 *Rosellinia necatrix* Berl. ex Prill. снижает эффективность РНК-интерференции при помощи воздействия на образование siRNA. Предположительно, возможно встраивание генов белков-супрессоров в геном миковирусов, которые не производят эти белки, с целью подавления РНК-интерференции в патогенных грибах.

Опубликован ряд исследований, описывающих применение фагов для борьбы с *C. albicans*.

В работе Nazik H. с соавторами [11] было доказано, что фаги *Pseudomonas aeruginosa* Pf1 и Pf4 препятствуют образованию биопленки *C. albicans in vitro*, а также замедляют рост этого микромицета. Механизм отрицательного влияния этих фагов на *C. albicans* заключается в ограничении поступления железа в клетки гриба за счет связывания этого металла с поверхностью фагов. Если учесть, что на внешней стороне биопленки фаги образуют высокоупорядоченный слой, то дефицит железа, создаваемый фагами, значительно снижает метаболизм *C. albicans*. Схожие результаты были получены Hasan S.F. с коллегами [12] при изучении влияния фагов на штамм *C. albicans* ATCC 10231.

Также разрабатываются новые методы лечения кандидоза с помощью бактериофагов, заключающиеся в присоединении к ним фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии, либо в совместном применении противогрибковых средств и фагов. Так, Dong S. с сотрудниками [4] использовали соединение феофорбида А (PPA) с фагом JM для снижения роста *C. albicans in vitro*. Данное соединение получали путем предварительной активации PPA при помощи 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида гидрохлорида (EDC). Активированный PPA затем образовывал ковалентные связи с фагом JM. Применение наноматериала «PPA-JM-фаг» позволило не только остановить рост *C. albicans*, но и вызвать клеточную гибель (апоптоз) через активацию метаксапазы. В исследовании Dusza I. с коллегами [13] было показано, что комбинация рамнолипидов (200 мг/л) и бактериофагов (FD, LO5/1f, BF17, JG004) *in vitro* привела к снижению активности генов, отвечающих за образование биопленки у *C. albicans*. Так, наибольший эффект был достигнут при использовании рамнолипи-

дов (200 мг/л) бактериофага LO5/1f (образование биопленки снизилось на 96%). Исходя из результатов данных опытов, этот подход является наиболее перспективным.

Блокировка экспрессии целевых генов *C. albicans* при помощи РНК-интерференции также представляет собой многообещающий метод. Исследователями предлагаются различные целевые гены *C. albicans* для лечения кандидоза с помощью siРНК. Mundhe А.К. с сотрудниками [5] выделили несколько групп генов-мишеней: 1) гены пути эргостерола (ERG1, ERG11, ERG6); 2) гены ABC-транспортеров (CDR1 и CDR2); 3) ген GSC1, отвечающий за производство 1,3-бета-глюкансинтазы; 4) ген CLB2, кодирующий необходимый для клеточного деления циклин В. Также в качестве мишеней были предложены интроны второй группы, являющиеся рибозимами. Так, подавление каталитического действия этих рибозимов у *Candida parapsilosis* посредством siРНК привело к остановке роста данного гриба [14]. Мы предлагаем другой подход: можно использовать siРНК для подавления экспрессии генов *C. albicans*, одновременно участвующих в репарации ДНК и контроле вирулентности, что приведет к снижению лекарственной устойчивости и уменьшению вирулентности. Для *C. albicans* известно множество таких генов, играющих как положительную, так и отрицательную роль в вирулентности *C. albicans* (табл. 2).

Таблица 2

Гены *C. albicans*, отвечающие за устранение повреждений ДНК и вирулентность

Положительная роль в вирулентности (делеция гена снижала вирулентность)	Отрицательная роль в вирулентности (делеция гена повышала вирулентность)
RAD23	RAD18
RAD51	CaPPH3
RAD52	CaPSY2
RAD53	CaTOP2
LIG4	HNV1
RFX2	KNS1
RTT109	
GST1	
STH1	

Естественно, нельзя допустить делеции или подавления экспрессии при помощи siРНК генов, отрицательно влияющих на вирулентность: в таких мутантных штаммах вирулентность будет повышена.

Перечислим роль некоторых генов, участвующих в устранении повреждений ДНК и контроле вирулентности *C. albicans*.

А) Гены, положительно влияющие на вирулентность *C. albicans*.

1) RAD53 является главной эффекторной протеинкиназой пути устранения повреждений ДНК (DDR), которая контролирует все реакции клетки,

связанные с повреждением ДНК [15]. Для активации контрольной точки RAD53 требуется участие нескольких компонентов: MEC1, MRC1 и RAD9 [15]. MEC1 – сенсорная протеинкиназа, необходимая для обнаружения повреждений ДНК и фосфорилирования RAD53 [15]. MRC1 и RAD9 – адаптерные протеинкиназы, которые опосредуют фосфорилирование RAD53 под действием MEC1 [15]. Активная форма RAD53 останавливает клеточный цикл в целях устранения повреждений ДНК [16]. Однако, в отличие от *Saccharomyces cerevisiae*, клетки *C. albicans* могут обходиться без таких важных контрольных точек пути DDR, как MEC1 и RAD53, что связано с приспособлением к организму-хозяину [17, 18]. Так как *C. albicans* обитает в организме млекопитающих, то у этого патогена появляется необходимость развития дополнительных замещающих путей DDR для борьбы с последствиями иммунной атаки хозяина [17]. Однако делеция MRC1, RAD9 и RAD53 у *C. albicans* способствует повышенной чувствительности к повреждениям ДНК под влиянием различных препаратов, например MMS [16]. К тому же сбой в работе киназ RAD9 и RAD53 препятствует ничтожному росту *C. albicans* при повреждении ДНК [16]. Штаммы *C. albicans* с делецией гена RAD53 обладали сниженной вирулентностью в модельном опыте на лабораторных мышах [15] и слабой способностью к образованию гиф [15]. Кроме того, у данных мутантных клеток был затруднен переход к филаментозному росту под действием повреждения ДНК [15]. Для штаммов с чрезмерной экспрессией RAD53 также были характерны пониженная вирулентность и слабый рост гиф [15]. Таким образом, RAD53 объединяет пути восстановления повреждений ДНК и формирования вирулентности у *C. albicans*.

2) RAD51, RAD52, RAD59 являются генами гомологичной рекомбинации ДНК, при этом ген RAD52 наиболее важен для этого процесса по сравнению с RAD51 и RAD59 [19]. Мутанты с двойной делецией RAD52 и RAD51 обладали медленным ростом и имели неправильную морфологию. Мутанты с двойной делецией RAD59 напоминали дикий тип. При этом наибольшее отклонение от нормы было вызвано делецией RAD52. Также делеция RAD52 приводила к повышенной чувствительности клеток *C. albicans* к MMS [16]. RAD52 положительно регулирует вирулентность *C. albicans*: делеция этого гена является причиной усиленного нитевидного роста. При этом мутантные клетки обладали сниженной вирулентностью при заражении ими лабораторных мышей [17]. Кроме того, значительную роль в вирулентности играет путь RAD51-WSS1 [20]. Это протеазозависимый путь гомологичной рекомбинации ДНК, который способствует удалению ДНК-белковых перекрестных связей из генома с помощью протеазы WSS1 и необходим для обеспечения вирулентности *C. albicans*.

Так, мутантные клетки с двойной делецией генов, WSS1 и RAD2 (RAD51ΔΔWSS1ΔΔ и RAD2ΔΔWSS1ΔΔ), быстрее поглощались макрофагами RAW по сравнению с клетками дикого типа в опыте *in vitro*. В частности, эффективность фагоцитоза клеток RAD51ΔΔWSS1ΔΔ была наибольшей по сравнению с остальными двумя типами клеток. В опыте *in vivo* на лабораторных мышах была доказана авирулентность штаммов RAD51ΔΔWSS1ΔΔ и RAD2ΔΔ RAD51ΔΔWSS1ΔΔ. Таким образом, путь RAD51-WSS1 необходим как для устранения повреждений ДНК, так и для обеспечения вирулентности *C. albicans*.

3) RAD23 участвует в эксцизионной репарации нуклеотидов, где он находится под контролем RAD4 [21]. В случае делеции или гиперэкспрессии RAD23 наблюдается повышенная чувствительность к ультрафиолетовому излучению. Однако RAD23 обеспечивает вирулентность независимо от RAD4. Так, RAD23 является положительным регулятором вирулентности *C. albicans* (RAD23 контролирует транскрипцию фактора вирулентности SUN41). Штамм с делецией RAD23 обладает сниженной выживаемостью при взаимодействии с макрофагами. Таким образом, RAD23 является перекрестком путей репарации ДНК и формирования вирулентности. RAD23 положительно регулирует вирулентность *C. albicans* при помощи управления другими генами, связанными с вирулентностью [17].

4) Лигаза LIG4 *C. albicans* участвует в негомологичном соединении концов ДНК (NHEJ) [17]. Ген LIG4 положительно регулирует вирулентность [17]. Установлено, что одновременная делеция RAD52 и LIG4 снижает вирулентность *C. albicans* [18].

5) Ген RFX2, контролирующей экспрессию DDR48 и RAD6, положительно влияет на вирулентность *C. albicans*: делеция этого гена снижала грибковую нагрузку у лабораторных мышей [17].

6) Грибная гистоновая ацетилтрансфераза Rtt109 необходима для сохранения целостности генома [17]. Этот фермент осуществляет ацетилирование гистона H3 по 56 аминокислоте (лизин). Делеция гена RTT109 у *C. albicans* является причиной повышенной чувствительности к веществам, повреждающим ДНК (например, к перекиси водорода). Также была установлена роль гена RTT109 в формировании вирулентности: делеция этого гена приводила к увеличению восприимчивости клеток *C. albicans* по отношению к макрофагам в опыте *in vivo* на лабораторных мышах. Кроме того, эти мутантные клетки обладали сниженной вирулентностью.

7) Ген GST1 кодирует глутатион-трансферазу [22]. В условиях воздействия MMS экспрессия GST1 значительно увеличивалась. Штаммы с делецией этого гена обладали повышенной устойчивостью к

MMS за счет возрастания уровня транскрипции генов, устраняющих повреждения ДНК (CAS1, RAD7 и RAD30). Делеция гена GST1 приводила к снижению экспрессии двух генов, являющихся положительными регуляторами вирулентности (ECE1 и HWP1). Следовательно, делеция гена GST1 уменьшала вирулентность *C. albicans* посредством снижения активности двух подчиненных генов – ECE1 и HWP1.

8) Ген STH1 кодирует субъединицу Sth1 АТФ-зависимого ремоделера хроматина RSC, участвующего в контроле генов, чувствительных к стрессу, путем изменения структуры хроматина [1]. Субъединица Sth1 комплекса RSC обладает каталитической активностью. Можно ожидать, что делеция гена STH1 приведет к снижению вирулентности *C. albicans* за счет сбоя в работе комплекса RSC. К примеру, комплекс RSC, лишенный белка Rsc4, способствовал уменьшению вирулентности мутантных клеток *C. albicans* в опыте по заражению лабораторных мышей.

Б) Гены, отрицательно влияющие на вирулентность C. albicans.

1) RAD18 участвует в пострепликационном ремонте ДНК, при этом являясь очень важным его компонентом [23]. Делеция RAD18 повышала чувствительность *C. albicans* к повреждению ДНК. Однако отсутствие RAD18 приводило к повышению вирулентности *C. albicans* в опыте по заражению личинок большой восковой моли *Galleria mellonella*, а также увеличивало выживаемость клеток в макрофагах. RAD18 является отрицательным регулятором вирулентности: этот ген подавляет экспрессию таких генов вирулентности, как HWP1 и ECE1. Соответственно, при делеции RAD18 наблюдается усиленная транскрипция HWP1 и ECE1, что обуславливает повышение вирулентности. Таким образом, пострепликационный ремонт ДНК играет важную роль в формировании вирулентности.

2) У *C. albicans* белковая фосфатаза Pph3 и ее регулятор Psy2 осуществляют дефосфорилирование RAD53 во время восстановления после повреждения ДНК [17]. Делеция генов PPH3 и/или PSY2 приводит к уменьшению сопротивляемости стрессу повреждения ДНК. Однако в опыте на лабораторных мышах был доказан рост вирулентности таких мутантных клеток *C. albicans* при удалении PPH3 или PSY2. Предположительно, это может быть связано с усиленным ростом гиф под влиянием блокирования деактивации RAD53 вследствие делеции PPH3.

3) ДНК-топоизомераза II Top2 отрицательно регулирует вирулентность *C. albicans* [17]. Делеция гена TOP2 приводит к росту вирулентности за счет увеличения гифального роста и возрастания производства протеиназы и фосфолипазы. Однако делеция гена TOP1 ДНК-топоизомеразы I способствует уменьшению вирулентности.

4) Ген HNV1 отрицательно регулирует вирулентность посредством уменьшения выработки внеклеточной протеазы и с помощью влияния на пути защиты от окислительного стресса [24]. Делеция этого гена способствует повышенной вирулентности в моделях *in vivo* (лабораторные мыши и личинки *G. mellonella*). Также делеция HNV1 увеличивала устойчивость *C. albicans* к окислительному стрессу. Таким образом, HNV1 является важным перекрестком путей репарации повреждений ДНК, антиоксидантой защиты и вирулентности.

5) Ген KNS1 кодирует киназу LAMMER [25]. KNS1 отвечает за репликацию ДНК, целостность клеточной стенки в условиях стресса, переключение клеток между двумя типами роста (гифальный и дрожжевой). Штаммы с делецией гена KNS1 были более чувствительными к стрессам, связанным с нарушением репликации ДНК и повреждением клеточной стенки, а также имели отклонения в росте. У этих штаммов наблюдалась повышенная адгезия к поверхности клеток хозяина. Следовательно, ген KNS1 контролирует вирулентность *C. albicans* посредством участия в диморфном переходе между гифальной и дрожжевой формами, который является ключевым фактором вирулентности. Также этот ген регулирует уровень адгезии к клеткам-хозяина.

По нашему мнению, наиболее подходящими мишенями для РНК-интерференции могут быть гены, необходимые для работы RAD53 (MEC1, RAD9, MRC1), и сам ген RAD53, контролирующий все пути устранения повреждений ДНК и частично регулирующий вирулентность. Так, путь MEC1-RAD53 участвует в положительном регулировании вирулентности: делеция MEC1 или RAD53 уменьшала степень инфицирования мышей *C. albicans*, а также повышала восприимчивость этого патогена к действию макрофагов [26]. siРНК, направленные против этих четырех генов (MEC1, RAD9, MRC1, RAD53), могут привести как к снижению лекарственной устойчивости (клетки будут обладать повышенной чувствительностью к препаратам, повреждающим ДНК), так и к уменьшению вирулентности *C. albicans*.

Кроме того, возможно лечение кандидоза при помощи siРНК, направленных против генов пути РНК-интерференции в клетках *C. albicans*. Так как РНК-интерференция сохраняет целостность генома и подавляет вирусные инфекции, а в некоторых случаях способствует лекарственной устойчивости, то нарушение этой защиты у *C. albicans* является многообещающим способом борьбы с этим патогеном.

По данным Icasane E. с соавторами [6], *C. albicans* имеет полноценный путь РНК-интерференции, кодируемый генами DCR1, CDL1 и AGO1. Гены DCR1 и CDL1 образуют два белка Dicer, а ген AGO1 – белок Argonaute. Эти белки Dicer являются РНКазами тре-

тьей группы. Ген DCR1 кодирует белок с двумя функциями. Он участвует в образовании рибосомных и малых ядрышковых РНК, а также формирует siРНК путем расщепления двухцепочечных РНК. В отличие от DCR1, ген CDL1 у *C. albicans* образует неработающую РНКазу III, функция которой пока неизвестна.

О важности гена DCR1 для жизнедеятельности *C. albicans* свидетельствует и то, что в опыте Icasane E. с коллегами [6] не удалось провести полную делецию этого гена в штамме GC75 без резкой потери жизнеспособности. Вместо делеции целого гена произвели удаление домена связывания с двухцепочечной РНК. Удаление этого домена DCR1 привело к низкой скорости роста *C. albicans* при 30-37 °С. Такие же результаты были получены в более ранней работе Bernstein D.A. с сотрудниками [27]: при делеции гена DCR1 наблюдали сильное уменьшение скорости роста *C. albicans*. Однако делеция AGO1 оказала незначительное воздействие на рост *C. albicans*. Это расхождение авторы объясняют тем, что DCR1 играет жизненно важную роль в клетке (сборка рибосом, образование ядрышек, формирование siРНК), а AGO1 участвует только в РНК-интерференции.

В исследовании [6] делеция AGO1 и РНК-связывающего домена DCR1 привела к сбою РНК-интерференции в клетках *C. albicans*: уменьшилось количество siРНК и возросло число транскриптов генов-мишеней РНК-интерференции. Так, в штамме с делецией РНК-связывающего домена DCR1 133 гена имели более высокие уровни транскрипции в сравнении с диким типом, а в штамме с удаленным геном AGO1 выявили увеличение активности 152 генов и одновременное снижение уровней транскрипции 124 генов. Также в этом опыте [6] было доказано наличие зависимого от Dicer пути образования siРНК в клетках *C. albicans*: количество siРНК, нацеленных на гены TLO (гены, связанные с теломерами), было значительно уменьшено в штамме с делецией РНК-связывающего домена DCR1, однако в штамме с делецией гена AGO1 такого снижения не наблюдали. Как и ожидалось, число транскриптов генов TLO оказалось сильно повышенным в делеционных штаммах по сравнению с диким типом. В частности, отмечена очень высокая экспрессия генов TLO в штамме с делецией гена AGO1. Таким образом, в исследовании Icasane E. с соавторами [6] было доказано, что гены DCR1 и AGO1 *C. albicans* участвуют в РНК-интерференции.

По нашему мнению, подавление активности DCR1 и AGO1 *C. albicans* при помощи siРНК приведет к такому же результату, что и делеция этих генов. Исходя из этого, данный способ лечения кандидоза является многообещающим.

Помещение siРНК в липосомы, на поверхности которых находятся лиганды к определенным компо-

нентам клеточной стенки *C. albicans*, позволит осуществить целенаправленную доставку к данному патогену. Такими лигандами могут быть лектиновые рецепторы С-типа (Dectin-1, Dectin-2 и Dectin-3). В этом направлении имеются существенные разработки.

В работе Ambati S. с коллегами [3] показано, что липосомы, поставляющие амфотерицин В в дозе 0,2 мг/кг и имеющие на своей поверхности Dectin-1 и Dectin-2 (DEC1- и DEC2-AmB-липосомы), лучше связываются с очагами кандидоза в почках лабораторных мышей по сравнению с обычными липосомами, также содержащими амфотерицин В (AmB-липосомы). Этот вывод был сделан на основании результатов опытов *in vitro* и *in vivo*. В эксперименте *in vitro* DEC1- и DEC2-липосомы связывались с гифами *C. albicans* в 100 раз эффективнее по сравнению с пегелированными липосомами AmBisome.

В серии испытаний *in vivo* изучали степень подавления зон кандидоза в почках лабораторных мышей при лечении различными липосомами: 1) DEC1-AmB и DEC2-AmB-липосомы; 2) AmB-липосомы; 3) липосомы, содержащие анидулафунгин (AFG-липосомы); 4) липосомы, содержащие анидулафунгин и Dectin-2 (DEC2-AFG-липосомы); 5) коммерческие липосомы AmBisome; 6) липосомы AmBisome, содержащие на своей поверхности Dectin-2 (DEC2-AmBisome).

В ходе проведения первой серии опытов было доказано, что Dectin-1 и Dectin-2 значительно улучшают доставку противогрибковых лекарств по сравнению с AmB-липосомами (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение эффективности DEC1- и DEC2-AmB-липосом с обычными AmB-липосомами

Параметр	DEC1-AmB-липосомы (0,2 мг/кг амфотерицина В)	DEC2-AmB-липосомы (0,2 мг/кг амфотерицина В)
Связывание с зонами кандидоза	Увеличение в 24 раза	Увеличение в 56 раз
Грибковая нагрузка на почки	Снижение в 4,5 раза	Снижение в 7,2 раза
Выживаемость мышей (процент доживших до десятого дня)	Увеличение в 2,5 раза	Увеличение в 8,3 раза
Среднее время выживаемости	Увеличение в 1,4 раза	Увеличение в 1,6 раза

Эти результаты свидетельствуют, что DEC2-AFG-липосомы более эффективны при лечении кандидоза по сравнению с DEC1-AmB-липосомами. Во второй серии испытаний была доказана повышенная фунгицидная активность DEC2-AFG- и DEC2-AmBisome-липосом. Эти липосомы, покрытые лигандом Dectin-2, лучше снижали грибковую нагрузку на почки мышей по сравнению с такими же липосомами

без Dectin-2. DEC2-AFG-липосомы, содержащие анидулафунгин в концентрации 0,6 мг/кг, снизили колонизацию почек *C. albicans* в 9,8 раза по сравнению с AFG-липосомами.

DEC2-AmBisome-липосомы уменьшали поражение почек *C. albicans* в 6,1 раза по сравнению с коммерческими липосомами AmBisome. Таким образом, лектиновые рецепторы С-типа (Dectin-1 и Dectin-2) повышают эффективность доставки противогрибковых препаратов с помощью липосом, при этом лиганд Dectin-2 лучше связывается с грибной клеткой, чем Dectin-1.

Также была исследована роль лиганда Dectin-3 в улучшении доставки амфотерицина В с использованием липосом при лечении кандидоза. Choudhury Q.J. с соавторами [28] сравнивали противогрибковое действие трех липосом в отношении *C. albicans*: контрольные липосомы, покрытые сывороточным альбумином и содержащие амфотерицин В (BSA-AmB-липосомы), пегелированные липосомы с амфотерицином (AmB-липосомы), а также липосомы, содержащие амфотерицин В и имеющие на поверхности Dectin-3 (DEC3-AmB-липосомы). Было проведено два эксперимента *in vitro* с различными стадиями роста *C. albicans*. Во всех случаях DEC3-AmB-липосомы оказались наиболее эффективными по сравнению с остальными. Во время перехода *C. albicans* с дрожжевой стадии на гифальную форму DEC3-AmB-липосомы связывались с клетками в 9 700 раз сильнее по сравнению с AmB- и BSA-AmB-липосомами, которые не могли тесно контактировать с клетками *C. albicans*. На стадии зрелых гифальных колоний *C. albicans* DEC3-AmB-липосомы связывались с клетками в 43 раза сильнее по сравнению с AmB-липосомами. DEC3-AmB-липосомы, доставляющие 0,3, 0,2 и 0,1 мкм амфотерицина В, снизили метаболизм клеток *C. albicans*, соответственно, в 24, 127 и 25 раз по сравнению с контролем (BSA-AmB-липосомы). Таким образом, DEC3-AmB-липосомы показали повышенную эффективность в сравнении с обычными AmB-липосомами.

Обобщая эти наблюдения, можно констатировать, что применение лектиновых рецепторов С-типа (Dectin-1, Dectin-2 и Dectin-3) значительно улучшает доставку противогрибковых препаратов с помощью липосом при лечении кандидоза.

Предложенный нами способ терапии кандидоза с использованием липосом, доставляющих siПНК к клеткам *C. albicans*, вполне осуществим. Это подтверждено в экспериментальной работе Yu Y. с коллегами [29] по созданию липосом, содержащих siПНК, для борьбы с *Aspergillus fumigatus* Fres.

Противогрибковый эффект данной композиции обуславливался подавлением при помощи siПНК активности трех ключевых генов патогенности *A. fumigatus* (*sreA*, *hapX*, *hapB*). Гены *hapX* и *sreA* позво-

ляют адаптироваться *A. fumigatus* к питательным средам с низким содержанием железа, а ген *hapV* управляет значительной частью генома (более 1/3 генома). Это объясняется тем, что ген *hapV* кодирует субъединицу транскрипционного регуляторного комплекса, которая связывается с мотивом ССААТ в области промотора. Для лучшего проникновения липосом через грибковую клеточную стенку использовали амфотерицин В, который связывается с эргостеролом клеточной стенки. При одновременном применении данных siРНК задержка грибкового роста продлилась до 52 часов (результаты приведены для штамма A1160p+). Также была исследована оптическая плотность среды с целью изучения влияния липосом с siРНК на грибковый рост: через 60 часов оптическая плотность оставалась ниже 0,2, что является показателем подавления роста *A. fumigatus* (эти результаты даны для штамма A1160p+). Кроме того, была установлена разница в чувствительности четырех штаммов *A. fumigatus* к подавлению генов *steA*, *hapX* и *hapV*. У штаммов ATCC46645 и D141 остановка гифального роста длилось 4 дня, однако для штаммов Af293 и A1160p+ на 4-й день отмечали возобновление роста. Это может объясняться различной скоростью роста штаммов. Таким образом, использование анионных липосом, поставляющих амфотерицин В и siРНК, подавляло рост четырех штаммов *A. fumigatus* *in vitro* в течение 3-4 дней на питательной среде, содержащей железо, что свидетельствует о высокоточной доставке препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее многообещающими способами лечения кандидоза являются применение фагов и использование липосомной формы siРНК.

Механизм отрицательного влияния некоторых фагов на *C. albicans* заключается в ограничении поступления железа в грибные клетки за счет связывания этого металла с поверхностью фагов. Также бактериофаги могут применяться в сочетании с фотосенсибилизаторами для фотодинамической терапии либо совместно с противогрибковыми средствами.

В случае использования siРНК наиболее подходящими мишенями могут быть гены *C. albicans*, одновременно участвующие в устранении повреждений ДНК и контроле вирулентности, что приведет к снижению лекарственной устойчивости и уменьшению вирулентности. По нашему мнению, эффективным будет создание siРНК как к генам, необходимым для работы RAD53 (*MEC1*, *RAD9*, *MRC1*), так и к самому гену *RAD53*, контролирующему все пути устранения повреждений ДНК и частично регулирующему вирулентность. Также возможно лечение кандидоза при помощи siРНК, направленных против генов пути РНК-интерференции в клетках *C. albicans* (*DCR1* и *AGO1*). Так как РНК-интерференция сохраняет целостность генома и подавляет вирусные инфекции, а в некоторых случаях способствует лекарственной устойчивости, то нарушение этой защиты у *C. albicans* является многообещающим способом борьбы с этим патогеном.

Для целенаправленной доставки siРНК к клеткам *C. albicans* допустимо использовать липосомы, на поверхности которых находятся лиганды к определенным компонентам клеточной стенки этого патогена. Такими лигандами могут быть лектиновые рецепторы С-типа (*Dectin-1*, *Dectin-2* и *Dectin-3*).

Применение миковирусов имеет существенный недостаток в виде отсутствия внеклеточного способа заражения у большинства представителей. Генная модификация ДНК-миковирусов с целью придания им способности заражать *C. albicans* является трудноосуществимым, но возможным путем устранения этого недостатка. Использовать измененные таким образом миковирусы можно в двух направлениях, а именно: 1) создание VIGS-векторов на основе миковирусов; 2) применение миковирусов, производящих белки-супрессоры РНК-интерференции (*VSR*) с целью снижения вирулентности *C. albicans*. Предположительно, возможно встраивание генов белков-супрессоров в геном миковирусов, которые не производят эти белки, с целью подавления РНК-интерференции в патогенных грибах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prasad P., Joshi A., Ghosh S.K. Sth1, the ATPase subunit of the RSC chromatin remodeler has important roles in stress response and DNA damage repair in the pathogenic fungi *Candida albicans*. *Microb. Pathog.* 2022; 166: 105515. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105515
2. Hough B., Steenkamp E., Wingfield B., Read D. Fungal viruses unveiled: A comprehensive review of mycoviruses. *Viruses.* 2023; 15 (5): 1202. doi: 10.3390/v15051202
3. Ambati S., Pham T., Lewis Z.A., et al. DectiSomes: Glycan targeting of liposomal drugs improves the treatment of disseminated candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022; 66 (1): e0146721. doi:10.1128/AAC.01467-21
4. Dong S., Shi H., Zhang X., et al. Difunctional bacteriophage conjugated with photosensitizers for *Candida albicans*-targeting photodynamic inactivation. *Int. J. Nanomedicine.* 2018; 13: 2199-2216. doi: 10.2147/IJN.S156815
5. Mundhe A.K., Rajkumari R. Overcoming antifungal resistance in *Candida albicans* via RNA interference: A therapeutic perspective. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2025; 15: 1675921. doi: 10.3389/fcimb.2025.1675921

6. Iracane E., Arias-Sardá C., Maufrais C., et al. Identification of an active RNAi pathway in *Candida albicans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2024; 121 (17): e2315926121. doi: 10.1073/pnas.2315926121
7. 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
8. Keçeli S.A. Mycoviruses and importance in mycology. Mikrobiyol. Bul. 2017; 51 (4): 404-412. Turkish. doi: 10.5578/mb.54128
9. Sharma S., Gupta S., Shrivastava J.N. Presence of virus like particles in human pathogenic fungi: *Chrysosporium* sps and *Candida albicans*. Indian J. Virol. 2011; 22 (2): 104-10. doi: 10.1007/s13337-011-0048-x
10. Rodriguez Coy L., Plummer K.M., Khalifa M.E., MacDiarmid R.M. Mycovirus-encoded suppressors of RNA silencing: Possible allies or enemies in the use of RNAi to control fungal disease in crops. Front. Fungal Biol. 2022; 3: 965781. doi: 10.3389/ffunb.2022.965781
11. Nazik H., Joubert L.M., Secor P.R., et al. Pseudomonas phage inhibition of *Candida albicans*. Microbiology (Reading). 2017; 163 (11): 1568-1577. doi: 10.1099/mic.0.000539
12. Hasan S.F., Sidkey N.M., Elkhoully H.I. Isolation and characterization of a phage against the multidrug-resistant *Candida albicans* ATCC 10231 strain from raw sewage. Microb. Pathog. 2025; 204: 107562. doi:10.1016/j.micpath.2025.107562
13. Dusza I., Jama D., Skaradziński Get al. Bacteriophages improve the effectiveness of rhamnolipids in combating the biofilm of *Candida albicans*. Molecules. 2025; 30 (8): 1772. doi: 10.3390/molecules30081772
14. Bruch A., Kelani A.A., Blango M.G. RNA-based therapeutics to treat human fungal infections. Trends Microbiol. 2022; 30 (5): 411-420. doi: 10.1016/j.tim.2021.09.007
15. Wang J., Yang S., Zhou Y., et al. Rad53 orchestrates divergent pathways governing genotoxic resistance, morphogenesis, and virulence in *Candida albicans*: Mechanistic decoupling through overexpression analysis. Virulence. 2025; 16 (1): 2569631. doi: 10.1080/21505594.2025.2569631
16. Feng J., Islam A., Bean B., et al. Hof1 plays a checkpoint-related role in MMS-induced DNA damage response in *Candida albicans*. Mol Biol Cell. 2020; 31 (5): 348-359. doi: 10.1091/mbc.E19-06-0316
17. Yao S., Feng Y., Zhang Y., Feng J. DNA damage checkpoint and repair: From the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* to the pathogenic fungus *Candida albicans*. Comput. Struct. Biotechnol. J. 2021; 19: 6343-6354. doi:10.1016/j.csbj.2021.11.033
18. Feng Y., Zhang Y., Li J., et al. Transcriptional profiling of the *Candida albicans* response to the DNA damage agent methyl methanesulfonate. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23 (14): 7555. doi: 10.3390/ijms23147555
19. Bellido A., Andaluz E., Gómez-Raja J., et al. Genetic interactions among homologous recombination mutants in *Candida albicans*. Fungal Genet Biol. 2015; 74: 10-20. doi: 10.1016/j.fgb.2014.10.016
20. Kumari P., Sahu S.R., Utkalaja B.G., et al. RAD51-WSS1-dependent genetic pathways are essential for DNA-protein crosslink repair and pathogenesis in *Candida albicans*. J. Biol. Chem. 2023; 299 (6): 104728. doi:10.1016/j.jbc.2023.104728
21. Feng J., Yao S., Dong Y., et al. Nucleotide excision repair protein Rad23 regulates cell virulence independent of Rad4 in *Candida albicans*. mSphere. 2020; 5 (1): e00062-20. doi: 10.1128/mSphere.00062-20
22. Cai H., Feng Y., Wang J., et al. Loss of Gst1 enhances resistance to MMS by reprogramming the transcription of DNA damage response genes in a Rad53-dependent manner in *Candida albicans*. Cell Commun. Signal. 2024; 22 (1): 495. doi:10.1186/s12964-024-01865-7
23. Chen R., Feng Y., Cai H., et al. DNA damage repair factor Rad18 controls virulence partially via transcriptional suppression of genes *HWPI* and *ECE1* in *Candida albicans*. Virulence. 2024; 15 (1): 2433201. doi:10.1080/21505594.2024.2433201
24. Yang S., Feng Y., Gao W., et al. Genome-wide transcriptional profiling identifies HNV1 as a hydroxyurea-responsive negative regulator of virulence in *Candida albicans*. Cell Signal. 2025; 134: 111931. doi: 10.1016/j.cellsig.2025.111931
25. Lim J.Y., Park Y.H., Pyon Y.H., et al. The LAMMER kinase is involved in morphogenesis and response to cell wall- and DNA-damaging stresses in *Candida albicans*. Med. Mycol. 2020; 58 (2): 240-247. doi: 10.1093/mmy/myz049
26. Du J., Dong Y., Zuo W., et al. Mec1-Rad53 signaling regulates DNA damage-induced autophagy and pathogenicity in *Candida albicans*. J. Fungi (Basel). 2023; 9 (12): 1181. doi: 10.3390/jof9121181
27. Bernstein D.A., Vyas V.K., Weinberg D.E., et al. *Candida albicans* Dicer (CaDcr1) is required for efficient ribosomal and spliceosomal RNA maturation. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2012; 109 (2): 523-8. doi: 10.1073/pnas.1118859109
28. Choudhury Q.J., Ambati S., Link C.D., et al. Dectin-3-targeted antifungal liposomes efficiently bind and kill diverse fungal pathogens. Mol. Microbiol. 2023; 120 (5): 723-739. doi: 10.1111/mmi.15174
29. Yu Y., Vogel T., Hirsch S., et al. Enhanced antifungal activity of siRNA-loaded anionic liposomes against the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus*. Nanoscale. 2025; 17 (12): 7002-7007. doi: 10.1039/d4nr03225j

Поступила в редакцию журнала 30.01.26

Принята к печати 30.03.26

Для цитирования: Вашкевич А.А., Алхаджаджра А.Ю.А., Пята Е.А., Гулордава М.Д., Резцова П.А. UV-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия при инфекционных дерматозах кожи: систематический обзор. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1):28-37. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-28-37

For citation: Vashkevich A.A., Alhajajra A.Y.A., Piata E.A., Gulordava M.J., Reztsova P.A. UV-induced fluorescence dermatoscopy in infectious dermatoses: a systematic review. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 28-37. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-28-37

UV-ИНДУЦИРОВАННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДЕРМАТОСКОПИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ДЕРМАТОЗАХ КОЖИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

¹Вашкевич А.А. (доцент)*, ¹Алхаджаджра А.Ю.А. (clin. ординатор), ¹Пята Е.А. (clin. ординатор), ¹Гулордава М.Д. (зав. отд.), ²Резцова П.А. (врач-дерматолог)

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии; НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина); ²Клиника медицины кожи, Санкт-Петербург, Россия

UV-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия (UVFD) является современным неинвазивным методом визуализации инфекций кожи, позволяющим выявлять паразитарные, бактериальные, грибковые и вирусные дерматозы на ранних стадиях. Метод демонстрирует высокую воспроизводимость характерных UV-паттернов, таких как «ball sign» – при чесотке, «glowing crab louse sign» – при педикулёзе, перипиллярную люминесценцию – при подмышечном трихобактериозе и центральную флуоресценцию папул – при контагиозном моллюске. UVFD улучшает диагностику у пациентов с минимальными клиническими проявлениями и тёмным фототипом кожи, облегчает дифференциальную диагностику и позволяет объективно оценивать эффективность терапии. Несмотря на ограниченное количество крупных исследований, метод обладает значительным потенциалом для интеграции с цифровой дерматоскопией, теледерматологией и дальнейшего выявления новых дерматоскопических признаков инфекционных дерматозов.

Ключевые слова: дерматоскопия, ультрафиолетовая дерматоскопия, УФ-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия, инфекции, грибки, дерматофиты, чесотка, педикулез

UV-INDUCED FLUORESCENCE DERMATOSCOPY IN INFECTIOUS DERMATOSES: A SYSTEMATIC REVIEW

¹Vashkevich A.A. (associate professor), ¹Alhajajra A.Y.A. (clinical resident), ¹Piata E.A. (clinical resident), ¹Gulordava M.J. (head of the clinical department), ²Reztsova P.A. (dermatologist)

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenereology; Kashkin Research Institute of Medical Mycology); ²Clinic of Skin Medicine, St. Petersburg, Russia St. Petersburg, Russia

Ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy (UVFD) is an advanced, non-invasive diagnostic imaging modality for the early detection and characterization of parasitic, bacterial, fungal, and viral skin infections. The technique enables visualization of reproducible, infection-specific fluorescent patterns, including the «ball sign» – in scabies, «the glowing crab louse sign» – in pediculosis, peripilar yellow-green luminescence – in trichobacteriosis axillaris, and fluorescent central foci – in molluscum contagiosum papules. UVFD improves diagnostic sensitivity in patients with subtle clinical manifestations or darker Fitzpatrick skin phototypes, facilitates differential diagnosis among morphologically similar dermatoses, and allows objective monitoring of therapeutic response. Despite the limited number of large prospective studies, UVFD demonstrates significant potential for integration with high-resolution digital dermoscopy, teledermatology, and quantitative image analysis, as well as for the discovery of novel dermoscopic markers in infectious dermatoses.

Key words: dermoscopy, ultraviolet dermoscopy, fluorescence dermatoscopy, infection, fungi, dermatophyte, scabies, pediculosis

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные дерматозы остаются одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу и включают паразитарные, бактериальные, грибковые и вирусные заболевания кожи. Несмотря на доступность лабораторной диагностики, значительная часть клинических решений продолжает опираться на визуальную

* Контактное лицо: Вашкевич Арина Александровна,
e-mail: Arina.Vashkevich@szgmu.ru

оценку и опыт врача, особенно при стёртой симптоматике, вариабельности проявлений на разных фототипах кожи и ограниченной доступности микроскопии или оборудования для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в рутинной практике [1-3].

Дермоскопия прочно вошла в клиническую дерматологию, однако её применение при инфекционных заболеваниях долгое время оставалось ограниченным. Ситуация изменилась с развитием ультрафиолетовой дерматоскопии, прежде всего – UV-индуцированной флуоресцентной дерматоскопии (UV-induced fluorescence dermoscopy, UVFD), продемонстрировавшей высокую диагностическую ценность при широком спектре инфекций [4-8]. Флуоресценция паразитов, микробных метаболитов и дрожжеподобных грибов, а также особенности взаимодействия UVA-света с кератином создают характерные паттерны, многие из которых обладают высокой воспроизводимостью а в ряде случаев – нозоспецифичностью [9-11].

Применение UVFD позволило описать новые диагностические признаки, такие как «ball sign (big and small ball sign)» – при чесотке [12-14], ярко-зелёную флуоресценцию самого клеща [15], «glowing crab louse sign» – при паховом педикулёзе [16], перипиллярные жёлто-зелёные конкреции – при подмышечном трихобактериозе (*Trichobacteriosis axillaris*) [11], кораллово-красное свечение кратеров – при мелкоточечном кератолитозе (*Pitted keratolysis*) [9], золотисто-жёлтую флуоресценцию – при отрубевидном (разноцветном) лишаяе (*Pityriasis versicolor*) [17], а также различия в свечении при поражении волос *Microsporum* и *Trichophyton* spp. [6, 18-20].

Текущие данные подтверждают эффективность UVFD в сложных клинических ситуациях: у пациентов с тёмными фототипами кожи [1, 21], для оценки динамики лечения [3, 22], при состояниях, труднораспознаваемых в видимом диапазоне (например, терра фирма-формный дерматоз (*Terra Firma-Forme dermatosis*)) [10], а также при использовании комбинированных режимов визуализации [5, 7, 8, 23].

Несмотря на растущее количество публикаций, доступные данные остаются фрагментированными: преобладают отдельные клинические наблюдения [9, 11-16, 24-29] и небольшие серии [10, 21, 22], тогда как крупные обзоры единичны [1, 2, 4, 30, 31]. Это подчёркивает необходимость систематизации накопленных сведений и формулирования единых подходов к применению UVFD при инфекционных дерматозах.

Механизм работы UV-индуцированной флуоресцентной дерматоскопии (UVFD).

UVFD основана на способности биологических молекул поглощать ультрафиолетовое излучение и испускать свет в видимом диапазоне. Современные дерматоскопы (в т.ч. «DermLite DL5») генерируют UVA-свет длиной волны 365-405 нм, который поглощается эндогенными и микробными флуорофорами кожи [4, 5,

8]. Поглощение фотонов вызывает переход электронов молекул на более высокий энергетический уровень, а последующая релаксация сопровождается эмиссией света большей длины волны – флуоресценцией, различимой в виде характерных цветовых паттернов.

Цвет и интенсивность свечения зависят от химической природы флуорофора. Например, порфирины *Corynebacterium* spp. дают кораллово-красное свечение при мелкоточечном кератолитозе [9, 11], дрожжеподобные грибы *Malassezia* продуцируют флуоресцирующие индолы и флавины, обеспечивающие золотисто-жёлтую флуоресценцию при отрубевидном лишаяе [10, 17] и при малассезия фолликулите голубовато-белым свечением. Некоторые виды *Microsporum* (*M. canis*, *M. ferrugineum*, *M. audouinii*, *M. distortum*) образуют флуоресцирующие метаболиты, дающие изумрудно-зелёное свечение, в отличие от большинства видов *Trichophyton*, которые не флуоресцируют, за исключением возбудителя фавуса *T. schoenleinii*, который при поражении волос флуоресцирует тускло зелёным светом. Эти свойства дерматофитов позволяют использовать UV-индуцированную флуоресцентную дерматоскопию для диагностики микозов волосистой части головы / дерматофитии области бороды и усов (*Tinea capitis / barbae*) и микозов кожи с поражением пушковых волос [18-20].

У паразитарных заболеваний флуоресценция обусловлена оптическими свойствами кутикулы членистоногих и продуктами их жизнедеятельности: ярко-зелёное свечение чесоточного клеща *Sarcoptes scabiei* («ball sign (big and small ball sign)») [12-15] и голубовато-белое свечение лобковых вшей («glowing crab louse sign») [16].

Вирусы сами по себе не флуоресцируют, однако UVFD позволяет визуализировать косвенные изменения кожи, вызванные вирусной инфекцией: кератиновые массы, ороговевшие очаги, сосудистые рисунки и флуоресцентные центры папул, что облегчает раннюю диагностику и оценку эффективности терапии [2, 8, 10, 32].

Важную роль играет взаимодействие UV-света с кожей хозяина: кератин, липиды и меланин по-разному поглощают и рассеивают излучение, формируя дополнительный контраст между патологическими и нормальными структурами [5, 23]. Это повышает чувствительность метода у пациентов с тёмной кожей [1, 21].

По сравнению с лампой Вуда UVFD обеспечивает контактную визуализацию, увеличение и локализацию флуоресцентных очагов, а также одновременную оценку структуры и свечения (комбинированная дерматоскопия) [5, 7, 8].

Цель исследования: систематизировать имеющиеся данные о применении UV-индуцированной флуоресцентной дерматоскопии при инфекционных заболеваниях кожи, представить основные диагностические паттерны и оценить их клиническую значимость [1-38].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводили в электронных базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar, охватывая публикации, посвящённые применению дермоскопии и UVFD при инфекционных дерматозах, изданные в период января 2020 г. по ноябрь 2025 г. Для формирования поискового запроса использовали следующий набор ключевых слов: dermoscopy, dermatoscopy, UV dermoscopy, ultraviolet dermoscopy, UV-induced fluorescence, fluorescence dermatoscopy, infection, fungal, dermatophyte, *Malassezia*, scabies, pediculosis, pitted keratolysis, molluscum, HPV, viral.

Критерии включения:

- Оригинальные исследования (клинический случай, серии наблюдений, когортные исследования), систематические обзоры и обзорные статьи, посвящённые применению дермоскопии и UVFD для диагностики инфекционных дерматозов кожи и волос [1-38].
- Статьи, содержащие визуальную документацию (дерматоскопические фотографии или UV-фотографии) или описания новых диагностических признаков, включая UVF-маркеры («ball sign», «glowing crab louse sign») [12-16, 24].
- Публикации на английском языке с полным доступом к тексту.

Критерии исключения:

- Статьи, посвящённые исключительно пигментным, неинфекционным дерматозам.
- Недостаточно методологически описанные исследования или без визуальной документации.
- Дублирующиеся публикации.

Процесс отбора:

- Первичный поиск дал 120 найденных записей.
- После удаления дубликатов и первичного скрининга заголовков и аннотаций было отобрано 50 статей для полного анализа.
- В окончательный набор включено 38 статей [1-38], систематизированных по группам: паразитарные, грибковые, бактериальные и вирусные инфекции кожи и волос.

Обработка данных:

- Из каждой статьи извлекали: тип исследования, описанные дерматоскопические и/или UV-паттерны, клинический контекст, наличие визуальной документации [9, 11, 18, 21, 22].
- Оценку качества проводили по двум критериям: уровень доказательности (клинический случай < серии наблюдений < когортные исследования) и полнота визуальной документации.

Аналитический вывод по уровню доказательности. Большинство публикаций представляют собой клинические случаи и небольшие серии наблюдений. Несмотря на ограниченный уровень доказательности, повторяемость ключевых UV-паттернов («ball sign», «glowing crab louse sign», кораллово-красные кратеры,

золотистая *Malassezia* и др.) в независимых источниках позволяет систематизировать диагностические признаки и подтверждает клиническую ценность UVFD. Для повышения надежности и стандартизации метода необходимы дальнейшие исследования с более высоким уровнем доказательности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Грибковые инфекции.

UVFD улучшает визуализацию поражённых фолликулов и грибковых элементов при дерматофитии пушковых волос (*Tinea vellus*), волосистой части головы / области бороды и усов (*Tinea capitis/barbae*) и гладкой кожи (*Tinea glabrosa*), что позволяет предположить грибковую инфекцию, вызванную некоторыми видами *Microsporum* или *Trichophyton schoenleinii* [6, 18-20, 27]. Метод повышает точность ранней диагностики, особенно у пациентов с минимальными проявлениями или тёмной кожей [1, 21].

Белая и чёрная пьедра демонстрируют флуоресценцию узелков на волосах, что облегчает дифференциацию с педикулёзом [24, 33].

При дерматофитии ушной раковины / наружного уха (*Tinea auricularis*) UVFD выявляет очаги до появления клинических признаков, что дает возможность раннего начала лечения [27]. Метод демонстрирует среднюю чувствительность, однако повышает точность диагностики и мониторинга лечения (табл.1).

Таблица 1.

Грибковые инфекции и UV-паттерны

Инфекция	Классический дерматоскопический паттерн	UVFD-паттерн	Чувствительность/специфичность	Клиническое значение
Дерматофитии пушковых волос, волосистой части головы / области бороды и усов, гладкой кожи (<i>Tinea vellus</i> / <i>Tinea capitis</i> / <i>Tinea barbae</i> / <i>Tinea glabrosa</i>)	Волосы в форме запятой, спиралевидные волосы, обломанные волосы, «чёрные точки» [6,18-20, 27].	Флуоресценция фолликулов и грибковых элементов [6,18-20, 27].	Высокая (серии наблюдений)	Различение <i>Microsporum</i> и <i>Trichophyton</i> , ранняя диагностика [6,18-20, 27].
Белая (<i>Trichosporum</i>) и чёрная пьедра (<i>Piedraia hortai</i>)	Узелки на волосах без воспаления кожи [24].	Флуоресценция узелков [24].	Средняя	Дифференциация с педикулёзом [24].
Дерматофития ушной раковины / наружного уха (<i>Tinea auricularis</i>)	Обломанные волосы, волосы в форме запятой [27].	Флуоресценция очагов до клинических изменений [27].	Средняя	Ранняя диагностика. [27].

Таким образом, UVFD улучшает выявление грибковых элементов, различает виды дерматофитов и позволяет контролировать терапевтический эффект. Основное ограничение заключается в небольшом количестве когортных исследований: большинство данных получены из клинических случаев и небольших серий наблюдений [1, 6, 18].

Бактериальные инфекции.

При подмышечном трихобактериозе (Trichobacteriosis axillaris) UVFD выявляет перипиллярные жёлто-зелёные люминесцентные конкременты, что облегчает раннюю диагностику [11, 22]. Метод позволяет документировать поражения и контролировать эффективность терапии без инвазивного вмешательства.

При мелкоточечном кератолитическом (Pitted keratolysis) локальная флуоресценция кератолитических очагов на подошвах и межпальцевых пространствах под UVFD помогает отличать заболевание от других поверхностных дерматозов [6, 7, 9]. Применение метода позволяет контролировать динамику терапии, особенно при рецидивах (табл. 2).

Таблица 2

Бактериальные инфекции и UV-паттерны

Инфекция	Классический дерматоскопический паттерн	UVFD-паттерн	Чувствительность/специфичность	Клиническое значение
Подмышечный трихобактериоз (trichobacteriosis axillaris)	Тонкие жёлтые/белые цилиндры по стволу волоса [11, 22].	Перипиллярные жёлто-зелёные люминесцентные конкременты [11, 22].	Высокая	Ранняя диагностика, контроль терапии [11, 22].
Мелкоточечный кератолитический (pitted keratolysis)	Мелкие кратерообразные углубления на подошвах, особенно под пальцами. В углублениях часто видна белая или желтоватая корка или налёт [6,7,9].	Локальная флуоресценция кератолитических очагов [6,7,9].	Средняя	Дифференциальная диагностика, мониторинг терапии [6,7,9].

Таким образом, UVFD визуализирует бактериальные метаболиты и микроконкременты, что упрощает диагностику и контроль терапии без инвазивного вмешательства [4, 9, 11, 22]. Основные ограничения метода включают необходимость специализированного оборудования и влияние внешних факторов, таких как корка, загрязнения и средства по уходу [9, 21].

Вирусные инфекции.

UVFD демонстрирует диагностический потенциал при различных вирусных инфекциях кожи.

Бородавки, вызванные вирусом папилломы человека (Human Papillomavirus HPV), проявляют характерную флуоресценцию очагов и сосудистых рисунков под UV-светом, что облегчает дифференциальную диагностику с другими папулёзными поражениями [2, 32-34].

Опоясывающий лишай и герпес (Herpes zoster, Herpes simplex) проявляют ранние пузырьки и корочки с визуализацией сосудистого рисунка, что позволяет оценивать динамику высыпаний и эффективность терапии [29, 32, 35, 36].

При контагиозном моллюске (Molluscum contagiosum) UVFD выявляет флуоресцентные центры папул, упрощая дифференциальную диагностику и контроль терапии [32-34] (табл. 3).

Таблица 3

Вирусные инфекции и UV-паттерны

Инфекция	Классический дерматоскопический паттерн	UVFD-паттерн	Чувствительность/специфичность	Клиническое значение
Бородавки (HPV)	Плотные ороговевшие структуры + красные/чёрные точки (тромбированные капилляры) в виде «кровавых сосудистых точек» [2, 32-34].	Мозаичный рисунок с ярким флуоресцентным свечением, усиление ороговения; точечные сосуды видны как тёмные точки на фоне светящегося рогового слоя [2, 32-34].	Не стандартизировано.	Дифференциальная диагностика с другими папулами. [2, 32-34].
Опоясывающий лишай / герпес (Herpes zoster/simplex)	Пузырьки, корочки, сосудистый рисунок [29, 32, 35, 36].	Флуоресценция ранних пузырьков [29, 32, 35, 36].	Не стандартизировано	Оценка динамики высыпаний и эффективности терапии [29, 32, 35, 36].
Контагиозный моллюск (Molluscum contagiosum)	Центральная ямка с беловатым/желтоватым содержимым («гранулы») [32-34].	Флуоресцентные центры папул. [32-34].	Не стандартизировано.	Дифференциальная диагностика, контроль терапии [32-34].

Таким образом, UVFD позволяет проводить раннюю диагностику и документирование лечения вирусных инфекций, хотя количество данных ограничено и

требует дальнейших исследований [2, 29,32-36].

Для наглядной демонстрации дерматоскопических особенностей в обзор включены клинические изображения UV-индуцированной флуоресценции при контактиозном моллюске (Рис. 1-3).



Рис. 1. Контактный моллюск на коже голени

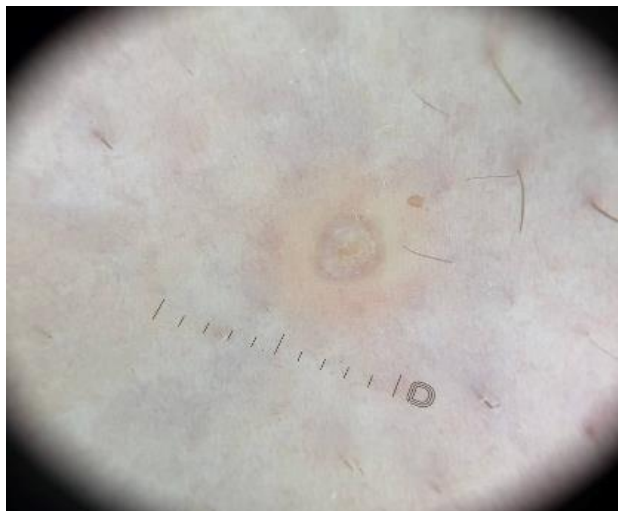


Рис. 2. Дерматоскопия: контактиозный моллюск: центральная умбликация и характерные периферические «корональные» сосуды.



Рис. 3. UV-дерматоскопия: флуоресценция центр папул.

Паразитарные инфекции.

При чесотке (*Sarcoptes scabiei*) UV-дерматоскопия позволяет визуализировать ходы, яйца и взрослых клещей. Характерными признаками являются «ball sign» (big and small ball sign), а также ярко-зелёная флуоресценция тела клеща [12-15]. Метод обеспечивает раннее выявление инфекции при минимальных клинических проявлениях и повышает точность диагностики у пациентов с тёмным фототипом кожи [12, 15, 21, 26].

В случае педикулёза (*Pthirus pubis*, *Pediculus humanus capitis*) UVFD дает возможность обнаруживать взрослых паразитов и яйца, формируя так называемый «glowing crab louse sign». Это облегчает контроль терапии и документирование динамики заболевания [3, 5, 16, 24] (табл. 4).

Таблица 4

Паразитарные инфекции и UV-паттерны

Инфекция	Классический дерматоскопический паттерн	UVFD-паттерн	Чувствительность/специфичность	Клиническое значение
Чесотка (<i>Sarcoptes scabiei</i>)	Тёмный треугольник (голова клеща) + линейный ход («jet with contrail») + возможные округлые структуры (яйца/фекалии). Мелкие узелки [12-15, 21, 26].	«Ball sign» (Big and Small Ball sign), ярко-зелёная флуоресценция клеща [12-15, 21, 26].	Высокая (серии наблюдений)	Ранняя диагностика, визуализация хода и яиц, особенно у пациентов с тёмной кожей [12-15, 21, 26].
Педикулёз (<i>Pthirus pubis</i> , <i>Pediculus humanus capitis</i>)	Овальные беловатые гниды, прикреплённые к волосу, + подвижные тёмные структуры (вши) + возможные кровавые точки от укусов [3, 5, 16, 24].	Glowing crab louse sign - флуоресценция взрослых паразитов и яиц [3, 5, 16, 24].	Высокая	Контроль терапии, ранняя диагностика, документирование локализации [3,5,16,24].

Таким образом, UVFD особенно полезна при скрытой локализации паразитов и минимальных клинических признаках, что ускоряет постановку диагноза и снижает риск пропуска инфекции.

Для наглядной демонстрации выявленных дерматоскопических признаков в обзор включены клинические изображения дерматоскопия и UV-индуцированной флуоресценции при чесотке. Они иллюстрируют характерные паттерны, описанные в литературе, и подтверждают их воспроизводимость в практических условиях.



Рис. 2. Микроскопическое изображение *Sarcoptes scabiei*.

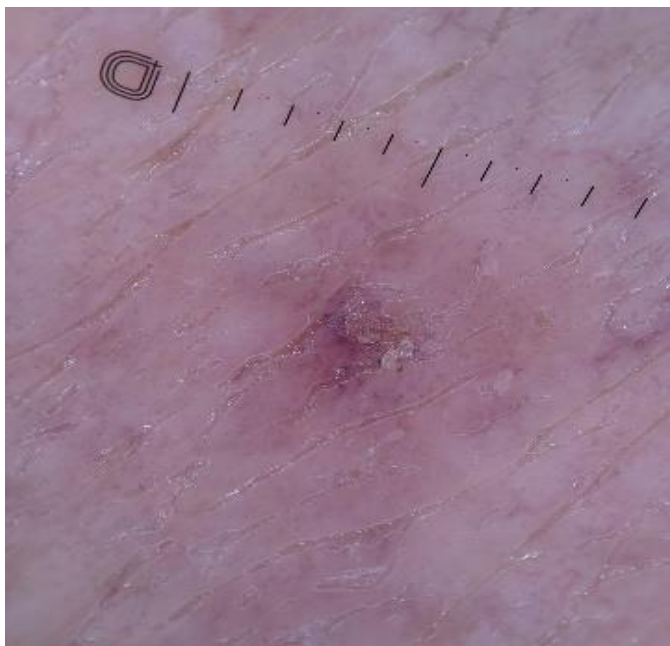


Рис. 3. Дерматоскопическая картина чесоточного хода: «треугольник дельфина» (коричнево-тёмная структура головы клеща) и линейный серпигинозный ход.



Рис. 4. Дерматоскопическая картина чесоточного хода: «треугольник дельфина» (коричнево-тёмная структура головы клеща) и линейный серпигинозный ход.

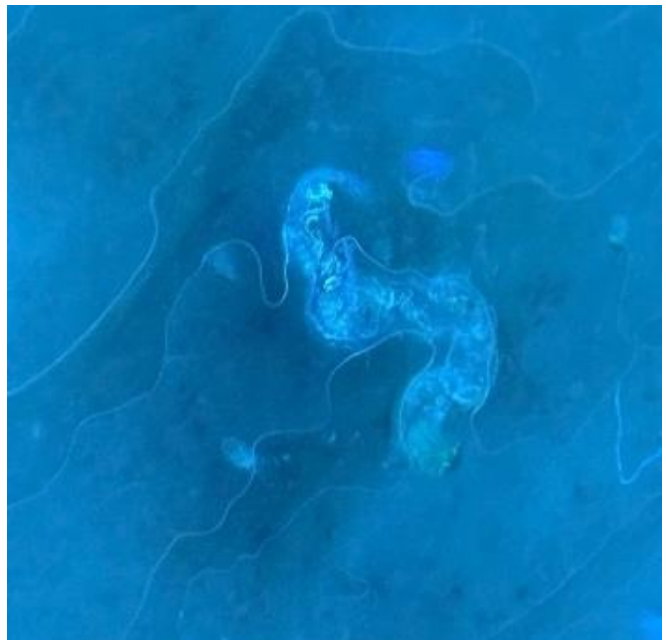


Рис. 5. UV-дерматоскопия: извитой ход *Sarcoptes scabiei* с интенсивным бело-голубым флуоресцентным очагом в дистальной зоне, соответствующим локализации паразита.

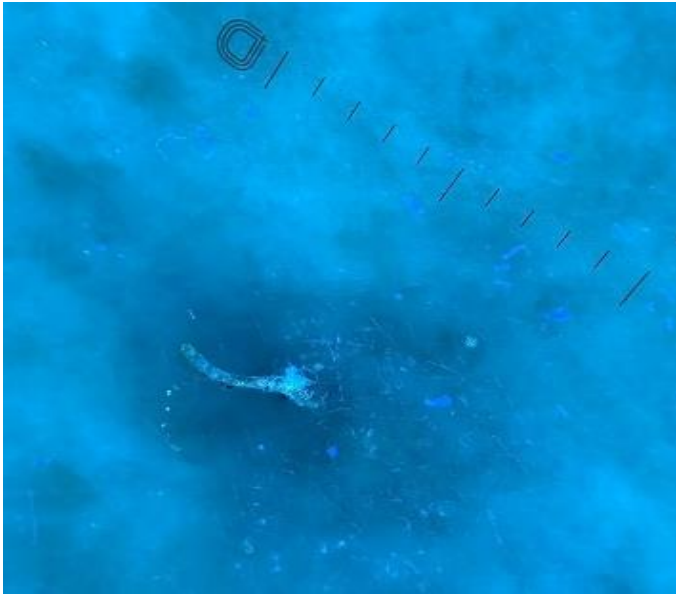


Рис. 6. UV-дерматоскопия: центральный гиперфлуоресцентный фокус («ball sign») на фоне слабо флуоресцентного хода, типичного для чесоточного буррового канала.

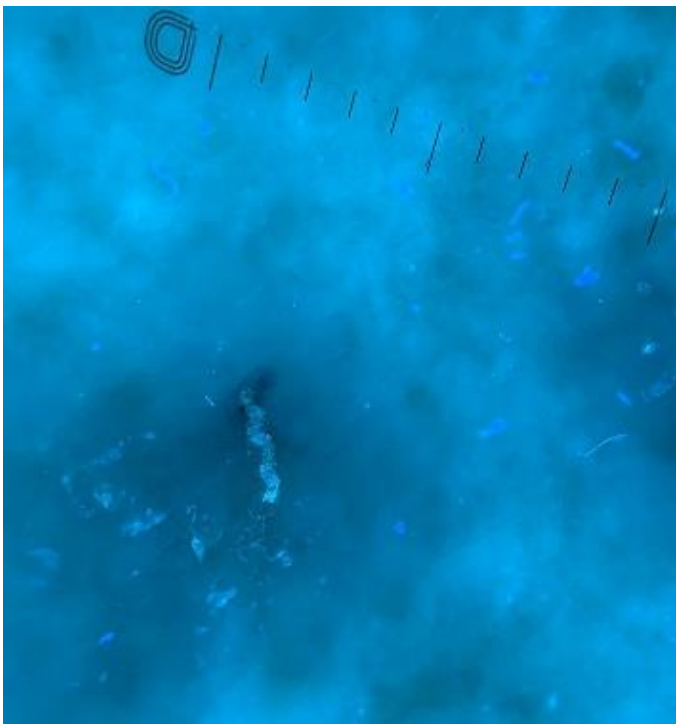


Рис. 7. UV-дерматоскопия: чётко визуализируемый отрезок чесоточного хода с ярким дистальным флуоресцентным элементом, отражающим наличие клеща.

Синтез и аналитический блок.

Наиболее воспроизводимые UVFD-паттерны включают: «ball sign» – при чесотке [12-15], «glowing crab louse sign» – при педикулёзе [5, 16, 24], перипилярную люминесценцию – при подмышечном трихобактериозе [11, 22], локальную флуоресценцию кератолитических очагов – при мелкоточечном кератолитическом [6,7,9], а также флуоресцентные центры папул – при контактиозном моллюске [32-34].

Чувствительность и специфичность метода варьируют по типу инфекции, однако UVFD улучшает диагностику по сравнению с классической дерматоскопией, особенно при минимальных проявлениях и у пациентов с тёмной кожей [1, 3, 12, 21].

Клиническая значимость UVFD проявляется в ранней диагностике инфекций, упрощении дифференциальной диагностики, контроле терапии и неинвазивном обследовании труднодоступных зон. Ограничения включают необходимость специализированного оборудования, влияние внешних факторов и ограниченные данные по вирусным инфекциям, требующих дальнейших исследований [2-4, 6, 9, 12, 21, 32-36].

ОБСУЖДЕНИЕ

UV-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия демонстрирует значительный прогресс по сравнению с классической дерматоскопией, позволяя визуализировать структуры, невидимые при стандартном осмотре, включая микроорганизмы, яйца паразитов, бактериальные и грибковые метаболиты, а также изменения фолликулов [4, 11-16, 21, 24, 25-29, 32]. Метод особенно полезен при паразитарных инфекциях: он обеспечивает точную диагностику чесотки и педикулёза даже при минимальных клинических проявлениях, даёт возможность документировать локализацию паразитов и динамику терапии, а также повышает информативность обследования у пациентов с тёмной кожей [1, 12-16, 21, 26]. Наиболее воспроизводимые UVFD-паттерны включают «ball sign» (big and small ball sign) и «glowing crab louse sign».

Для вирусных инфекций данные ограничены, однако UVFD помогает выявлять ранние элементы поражений, сосудистые рисунки и флуоресцентные центры папул, что облегчает дифференциальную диагностику бородавок, моллюсков и герпетических высыпаний, а также контроль эффективности терапии [2, 29, 32-36]. При грибковых и бактериальных инфекциях специфические UV-паттерны способствуют выявлению очагов до клинических проявлений, различению видов дерматофитов и документированию динамики лечения, включая контроль терапевтического ответа при подмышечном трихобактериозе и мелкоточечном кератолитическом [6, 9, 11, 18-20, 22, 24, 27].

Клиническая значимость UVFD проявляется в возможности ранней диагностики инфекций до выраженных проявлений, упрощении дифференциальной диагностики схожих поражений, объективном контроле терапии и удобстве применения благодаря неинвазивности и возможности обследования труднодоступных зон [2-4, 9, 12, 21, 32-36]. Современные дерматоскопы уже оснащены UV-подсветкой, а дополнительные улучшения возможны за счёт интеграции UV-флуоресценции с поляризованной дерматоскопией и

цифровой обработкой изображений, что позволяет повысить точность диагностики, стандартизировать оценку поражений кожи [2, 3, 32], интегрировать метод в теледерматологию с хранением и обменом изображениями для удалённых консультаций [4, 9], а также изучать новые дерматоскопические признаки и расширять понимание патофизиологии инфекционных процессов [12, 16]. Эпидемиологическая ценность UVFD заключается в раннем выявлении и лечении инфекций, что способствует снижению их распространения [12, 15, 16].

Основные ограничения метода включают необходимость специализированного оборудования, влияние внешних факторов (корки, загрязнения, средства по уходу), ограниченные данные по вирусным инфекциям и отсутствие единого стандарта методики [2, 4, 5, 9, 21, 32]. Таким образом, UVFD представляет собой современный, безопасный и высокоэффективный инструмент для диагностики инфекционных дерматозов, обладающий широкими возможностями ранней диагностики, дифференциальной диагностики и мониторинга терапии.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного систематического обзора показали, что UV-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия является высокоинформативным, неинвазивным и воспроизводимым методом визуализации, который существенно расширяет диагностические возможности при инфекционных дерматозах.

UVFD позволяет выявлять характерные и высокоспецифичные флуоресцентные паттерны для широкого спектра инфекций: паразитарных (чесотка, педикулез) [12, 13, 15, 16, 21, 24, 26, 28, 29], бактериальных (мелкоточечный кератолит, трихобактериоз) [9, 11], грибковых (дерматофитии волосистой части головы и области бороды/усов, отрубевидный лишай) [10, 17-20, 22], вирусных (контагиозный моллюск) [33, 34].

Ключевое клиническое значение UVFD заключается в возможности ранней и точной диагностики при минимальных клинических проявлениях [2-4, 9, 12, 21, 32-36] и объективного мониторинга эффективности проводимой терапии [2, 3, 32]. Метод особенно информативен для пациентов с тёмными фототипами кожи (Fitzpatrick IV-VI), у которых клиническая визуализация ограничена, а флуоресценция обеспечивает более контрастное выявление паттернов [1, 21].

Ограничения метода включают: отсутствие крупных проспективных исследований [2, 4, 5, 9, 32], необходимость специализированного оборудования (UV-дерматоскопов) [4, 9], влияние внешних факторов (корки, загрязнения, косметика) [23], недостаточную стандартизацию методики и вариабельность параметров съёмки [23, 32].

Перспективы развития UVFD связаны с интеграцией UV-флуоресценции с поляризованной дерматоскопией и цифровой обработкой изображений [6, 20, 32]; возможностью количественной оценки интенсивности флуоресценции и стандартизации протоколов [10, 23]; внедрением в теледерматологию с хранением и обменом изображениями для удалённых консультаций [4, 9]; дальнейшим описанием новых дерматоскопических признаков и уточнением патофизиологии инфекций [12, 16].

Таким образом, UVFD является современным, безопасным и высокоэффективным методом, который значительно расширяет возможности раннего выявления, дифференциальной диагностики и мониторинга терапии инфекционных дерматозов. Технология уже заняла прочное место в арсенале дерматолога как важное дополнение к стандартной дерматоскопии, открывая новые перспективы для прижизненной неинвазивной диагностики инфекций кожи.

ЛИТЕРАТУРА

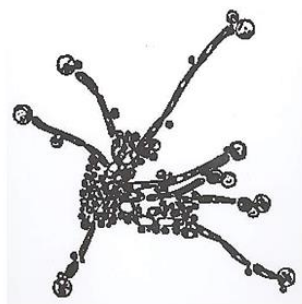
1. Chauhan P., Behera B., Ding D.D., et al. Dermoscopy of infectious dermatoses (infectiouscopy) in skin of color - a systematic review by the international dermoscopy society "Imaging in Skin of Color" Task Force. *Dermatol. Pract. Concept.* 2023; 13 (4 S1): e2023309S. doi: 10.5826/dpc.1304S1a309S
2. 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
3. Errichetti E. Dermoscopy in monitoring and predicting therapeutic response in general dermatology (non-tumoral dermatoses): an up-to-date overview. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2020; 10 (6): 1199-1214. doi:10.1007/s13555-020-00455-y
4. Bhat Y.J., Ul Islam M.S., Errichetti E. Ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy, a novel diagnostic technique in dermatological practice: a systematic review. *Indian Dermatol Online J.* 2024; 16 (1): 25-39. doi: 10.4103/idoj.idoj_299_245
5. Sivakumar A., Arora K., Kumar S. Ultraviolet fluorescence dermoscopy in dermatology. *CosmoDerma.* 2025; 5: 4. doi: 10.25259/CSDM_198_2024
6. Plozner N., Bhat Y.J., Errichetti E. Applications of UV-induced fluorescence (UVF) dermoscopy in infectious dermatoses (UVF-Infectiouscopy). *Dermatol. Pract. Concept.* 2025; 15 (2): 5441. doi:10.5826/dpc.1502a5441

7. *Errichetti E., Pietkiewicz P., Bhat Y.J., et al.* Diagnostic accuracy of ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy in non-neoplastic dermatoses (general dermatology): A multicentric retrospective comparative study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2025; 39 (1): 97-108. doi: 10.1111/jdv.19795
8. *Nazir H.I., Daly K.E., Seiverling E.V., et al.* Ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy: game changers. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2025; 18 (8): 30-33. PMID: 40843240.
9. *Pietkiewicz P., Navarrete-Dechent C., Salwowska N., et al.* Ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy reveals fluorescent clues in pitted keratolysis. *Dermatol. Pract. Concept.* 2023; 13 (3): e2023242. doi: 10.5826/dpc.1303a242
10. *Pietkiewicz P., Konno P., Salwowska N., et al.* Ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy unmasks dermatoscopically inconspicuous Terra Firma-Forme dermatosis and pityriasis versicolor. *Dermatol. Pract. Concept.* 2025; 15 (2): 5211. doi: 10.5826/dpc.1502a5211
11. *Al-Nasiri M., Navarrete-Dechent C., Korecka K., et al.* Ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy of trichobacteriosis axillaris reveals peripilar yellow-green luminescent concretions. *Dermatol. Pract. Concept.* 2023; 13 (2): e2023169. doi: 10.5826/dpc.1302a169
12. *Arriel K., Jabour T.B.F., Rubinho R., et al.* The big and small ball sign: Ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy for the diagnosis of scabies. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2025; 58: e00904-2024. doi: 10.1590/0037-8682-0238-2024
13. *Yürekli A.* A new sign with UV dermoscope in the diagnosis of scabies: Ball sign. *Skin Res. Technol.* 2023; 29 (5): e13336. doi:10.1111/srt.13336
14. *Kaliyadan F., Rafi S., Suresh S.* The “ball sign” in UV dermoscopy of scabies. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2025; 91: S182. doi: 10.25259/IJDVL_999_2024
15. *Pietkiewicz P., Navarrete-Dechent C.* Scabies mite is bright green under UV dermatoscopy. *Dermatol. Pract. Concept.* 2023; 13 (2): e2023135. doi: 10.5826/dpc.1302a135
16. *Zaim A., Douhi Z., Soughi M., Mernissi F.Z.* A new sign in UV dermoscopy for diagnosing pthiriasis: the glowing crab louse sign. *Cureus.* 2025; 17 (9): e91664. doi: 10.7759/cureus.91664
17. *Łabędź N., Navarrete-Dechent C., Kubisiak-Rzepczyk H., et al.* Pityriasis versicolor – a narrative review on the diagnosis and management. *Life (Basel).* 2023; 13 (10): 2097. doi: 10.3390/life13102097
18. *Errichetti E., Pietkiewicz P., Salwowska N., et al.* Dermoscopy in Tinea capitis/barbae and Tinea of glabrous skin: a comparative analysis between polarized and ultraviolet-induced fluorescence examination to differentiate microsporum from *Trichophyton* infections. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2024; 40 (5): e12999. doi:10.1111/phpp.12999
19. *Tang J., Ran Y.* Polarized and ultraviolet dermoscopy for the diagnosis of dermatophytosis of vellus hair. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2020; 86 (5): 607. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_65_19
20. *Liu Z.H., Zhi H.L., Xia X.J.* Combination dermoscopy highlights fungal invasion of vellus hair in tinea vellus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2022; 47 (1):138-139. doi: 10.1111/ced.14839
21. *Errichetti E., Plozner N., Enechukwu N.A., et al.* Dermoscopy of scabies: utility of polarised and ultraviolet-induced fluorescence examination in fair and dark skin. *Australas. J. Dermatol.* 2025; 66 (2): 69-74. doi: 10.1111/ajd.14406
22. *Putek J., Nowicka D., Jankowska-Konsur A.* Dermoscopy and Ultraviolet-Enhanced Fluorescence Dermoscopy (UEFD) increase the accuracy of diagnosis and are useful in assessing the effectiveness of Kerion celsi treatment. *J. Fungi (Basel).* 2025; 11 (1): 52. doi: 10.3390/jof11010052
23. *Mojeski J.A., Almashali M., Jowdy P., et al.* Ultraviolet imaging in dermatology. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 30: 101743. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101743
24. *Spina Papaleo B., de Sá Menezes Carvalho G., et al.* UV Dermoscopy as a diagnostic tool to differentiate between pediculosis and piedra branca. *Dermatol. Pract. Concept.* 2024; 14 (3): e2024144. doi: 10.5826/dpc.1403a144
25. *Singh N., Yang H., Pradhan S., et al.* Image gallery: wandering demodex mite in vivo under ultraviolet dermoscopy of rosacea. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (1): e2. doi: 10.1111/bjd.18370
26. *Nie J., Gou T., Xu L., et al.* Misdiagnosed scabies correctly diagnosed by dermoscopy using ultraviolet light mode. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021; 46 (8): 1601-1603. doi: 10.1111/ced.14794
27. *Zhi H.L., Xia X.J., Liu Z.H.* Tinea auricularis: a neglected tinea incognito. *Clin Exp Dermatol.* 2022; 47 (6): 1179-1180. doi:10.1111/ced.15109
28. *Scanni G.* Facilitations in the clinical diagnosis of human scabies through the use of ultraviolet light (UV-Scab Scanning): a case-series study. *Trop. Med. Infect Dis.* 2022; 7 (12): 422. doi: 10.3390/tropicalmed7120422
29. *Zhang L.W., Wang W.J., Liu X.Y., et al.* Scabies evaluated by dermoscopy and fluorescence microscopy: A case report. *Int. J. Dermatol. Venereol.* 2021; 4 (4): 260-262. doi:10.1097/JD9.0000000000000029
30. *Bakos R.M., Reinehr C., Escobar G.F., Leite L.L.* Dermoscopy of skin infestations and infections (entomodermoscopy) – Part I: dermatozoonoses and bacterial infections. *An. Bras. Dermatol.* 2021;96 (6): 735-745. doi:10.1016/j.abd.2021.04.007
31. *Bakos R.M., Leite L.L., Reinehr C., Escobar GF.* Dermoscopy of skin infestations and infections (entomodermoscopy) – Part II: viral, fungal and other infections. *An. Bras. Dermatol.* 2021; 96 (6): 746-758. doi: 10.1016/j.abd.2021.04.008

32. Rao K.M.S., Gaikwad S.S. Dermoscopy in viral infections: an observational study. *IP Indian J. Clin. Exp. Dermatol.* 2020; 6 (3): 261-267. doi:10.18231/j.ijced.2020.053
33. Gaurav V., Bahadur A. Dermoscopy of molluscum contagiosum with orifice – single lesion in an adult. *CosmoDerma.* 2024; 4: 91. doi:10.25259/CSDM_87_2024
34. Bhatia N., Hebert A.A., Del Rosso J.Q. Comprehensive management of molluscum contagiosum: assessment of clinical associations, comorbidities, and management principles. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2023; 16 (8 Suppl 1): S12-S17. PMID: 37636015
35. Bazzacco G., Conforti C., Toffoli L., et al. Dermoscopic features of Herpes zoster: case series and review of the literature. *Dermatol. Pract. Concept.* 2023; 13 (3): e2023149. doi: 10.5826/dpc.1303a149
36. Ankad B.S., Koti V.R., Lallas A. Dermoscopic differentiation of blister beetle dermatitis and Herpes zoster: an observational study. *Dermatol. Pract. Concept.* 2022; 12 (4): e2022180. doi: 10.5826/dpc.1204a180
37. Plozner N., Bhat Y.J., Errichetti E. Applications of UV-Induced Fluorescence (UVF) dermoscopy in infectious dermatoses (UVF-Infectiouscopy). *Dermatol. Pract. Concept.* 2025; 15 (2): 5441. doi: 10.5826/dpc.1502a5441
38. Silva A.M.G., Michalany A.O., de Sá Menezes Carvalho G. UV dermoscopy for the diagnosis of Pityrosporum folliculitis. *Dermatol. Pract. Concept.* 2024; 14 (1): e2024092. doi: 10.5826/dpc.1401a92

Поступила в редакцию журнала 17.12.25

Принята к печати 03.02.26



Для цитирования: Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Марченко Е.С., Требухин М.С., Митрофанов В.С., Аветисян А.О., Давыденкова Е.А., Шурпицкая О.А., Игнатъева С.М., Борзова Ю.В., Васильева Н.В. Хронический аспергиллез легких у пациента после перенесенного инфильтративного туберкулеза (описание клинического случая). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1):38-42. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-38-42

For citation: Desyatnik E.A., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Marchenko E.A., Trebukhin M.S., Mitrofanov V.S., Avetisyan A.O., Davydenkova E.A., Shurpitskaya O.A., Ignatieva S.M., Borzova Yu.V., Vasilieva N.V. Chronic pulmonary aspergillosis in a patient after infiltrative tuberculosis (clinical case description). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 38-42. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-38-42

ХРОНИЧЕСКИЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

¹Десятник Е.А. (врач-терапевт)*, ¹Шадривова О.В. (доцент), ¹Хостелиди С.Н. (профессор), ¹Марченко Е.С. (clin. ординатор), ¹Требухин М.С. (студент), ¹Митрофанов В.С. (зав. отделением), ²Аветисян А.О. (зав. отд.), ²Давыденкова Е.А. (хирург), ¹Шурпицкая О.А. (зав. лаб.), ¹Игнатъева С.М. (в.н.с.), ¹Борзова Ю.В. (зав. клиникой), ¹Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой)

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии; Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина); ²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

*Хронический аспергиллез лёгких (ХАЛ) – это серьезная патология, представляющая собой спектр различных инфекционных процессов в легочной ткани, вызванных плесневыми грибами рода *Aspergillus*. Данное состояние возникает преимущественно у пациентов без иммунодефицита либо с незначительными иммунными дефектами, в анамнезе у которых есть заболевания, приводящие к структурным нарушениям архитектоники легочной ткани, такие как туберкулез, микобактериоз, деструктивная пневмония и др.*

В статье представлен клинический случай комплексного лечения ХАЛ после перенесенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

Ключевые слова: хронический аспергиллез легких, антимикотическая терапия, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus* spp.

CHRONIC PULMONARY ASPERGILLOSIS IN A PATIENT AFTER INFILTRATIVE TUBERCULOSIS (CLINICAL CASE DESCRIPTION)

¹Desyatnik E.A. (therapist), ¹Shadrivova O.V. (associate professor), ¹Khostelidi S.N. (professor), ¹Marchenko E.A. (clinical resident), ¹Trebukhin M.S. (student), ¹Mitrofanov V.S. (head of the clinical department), ²Avetisyan A.O. (head of clinical department), ²Davydenkova E.A. (surgeon), ¹Shurpitskaya O.A. (head of the laboratory), ¹Ignatieva S.M. (leading scientific researcher), ¹Borzova Yu.V. (head of the clinic), ¹Vasilieva N.V. (head of the institute, head of the department)

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology; Kashkin Research Institute of Medical Mycology); ²St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, St. Petersburg, Russia

*Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is a rare and serious condition representing a spectrum of several progressive infectious processes in lung tissue caused by molds of the *Aspergillus*. This condition occurs primarily in patients without immunodeficiency or with minor immune defects, who have had diseases leading to structural disturbances in lung tissue architecture, such as tuberculosis, mycobacteriosis, destructive pneumonia, etc.*

A clinical case of comprehensive CPA treatment following fibrocavernous pulmonary tuberculosis is presented.

Key words: chronic pulmonary aspergillosis, antifungal therapy, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus* spp.

* Контактное лицо: Десятник Екатерина Александровна,
e-mail: ekaterina.desiyatik@szgmu.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хронический аспергиллез лёгких (ХАЛ) – это патология, представляющая собой спектр нескольких прогрессирующих инфекционных процессов в легочной ткани, вызванных плесневыми грибами рода *Aspergillus* [1-3]. Данное состояние возникает преимущественно у пациентов без иммунодефицита либо с незначительными иммунными дефектами, в анамнезе у которых есть заболевания, приводящие к нарушениям архитектоники бронхолегочной системы, такие как туберкулез, микобактериоз, деструктивная пневмония и др. При ХАЛ не происходит агрессивного инвазивного внедрения микромицетов в ткани, тем не менее заболевание имеет неблагоприятный прогноз: показатели смертности в течение года варьируют от 7% до 32%, в течение 5-ти лет – от 38% до 52% [4].

Наиболее тяжело хронический аспергиллез легких протекает на фоне фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) как исход длительно текущего туберкулезного процесса [5]. Дифференциальная диагностика туберкулезной инфекции и ХАЛ может представлять значительные трудности ввиду схожести клинико-рентгенологических проявлений, что зачастую приводит к ошибочной трактовке прогрессирования изменений в легких в пользу реактивации туберкулеза, ассоциированного с резистентным возбудителем [4].

Распространённость грибковых инфекций во всем мире продолжает увеличиваться. Согласно международным данным, в 2011 г. число пациентов с ХАЛ составляло 3 миллиона, исходя из глобальной распространённости 42 случая на 100 000 человек, при этом 1,2 миллиона из них – осложнения легочного туберкулеза [4]. В соответствии с глобальными расчетными данными, опубликованными в 2024 г., ежегодно диагностируют свыше 1,8 миллиона новых случаев ХАЛ, из которых 340 000 (18,5%) заканчиваются летальным исходом [5].

В статье описан клинический случай комплексного лечения ХАЛ после перенесенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и проведен анализ публикаций на декабрь 2025 г., посвященных данной проблеме.

Цель исследования: представить клинический случай хронического аспергиллеза легких, продемонстрировать алгоритм диагностического поиска и тактику ведения пациента с ХАЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье описан клинический случай хронического аспергиллеза легких, развившегося на фоне фиброзно-кавернозного туберкулеза. Для верификации диагноза «хронический аспергиллез легких» использовали международные критерии Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) от 2016 г. (European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) [1].

Клиническое наблюдение.

Пациент Т., 40 лет, длительно страдавший сахарным диабетом (СД) 1 типа, в апреле 2024 г. госпитализирован в микологическую клинику ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

Из анамнеза заболевания известно, что в 2012 г. пациенту диагностирован инфильтративный туберкулез верхней доли правого лёгкого в фазе распада, *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) (+), лекарственно чувствительные (ЛЧ). В течение 6 месяцев в противотуберкулёзном диспансере (ПТД) по месту жительства получал курс противотуберкулёзной химиотерапии по лекарственно чувствительному режиму с положительной клинико-рентгенологической динамикой и исходом заболевания в большие остаточные изменения – «санитарную» каверну в верхней доле правого лёгкого (данные лучевых исследований отсутствуют). Далее проводили профилактические курсы противотуберкулёзной химиотерапии. Снят с учета по туберкулезу в 2018 г.

При плановом медицинском осмотре в ноябре 2023 г. на обзорной рентгенограмме выявлены вновь появившиеся полостные образования с секвестрами в S1 правого легкого, в связи с чем пациент был обследован в ПТД. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), в S1 правого легкого на фоне фиброзно-деформированного легочного рисунка определялись два инфильтрата с участками деструкции в центре, наиболее крупный – размером 2,7x1,7 см, с наличием внутриволостного компонента (Рис.1.)

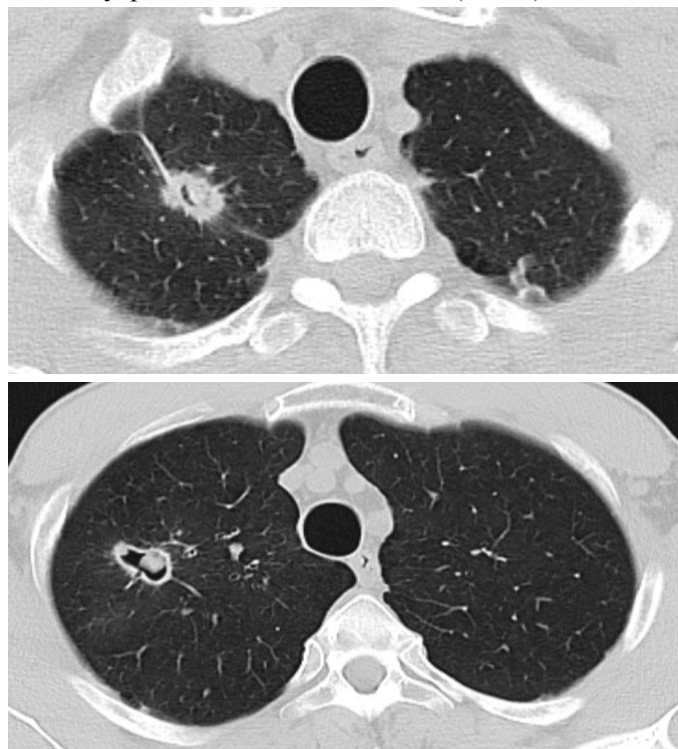


Рис.1. КТ органов грудной клетки (от ноября 2023 г.): в S1 правого лёгкого два инфильтрата с участками деструкции в центре, наиболее крупный – размером 2,7x1,7 см, с наличием внутриволостного компонента.

По результатам лабораторного обследования, активность туберкулезного процесса не подтверждена, однако на основании данных КТ диагностирован рецидив туберкулеза верхней доли правого легкого, фаза распада, МБТ (-). Инициирована противотуберкулезная терапия: левофлоксацин, циклосерин, амикацин.

В январе 2024 г. пациент госпитализирован на отделение торакальной хирургии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии». Дополнительно к анамнезу было выяснено, что обострению заболевания предшествовал вероятный контакт с плесенью при выполнении работ с землей. Выполнена фибробронхоскопия (ФБС) с взятием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для микробиологического и иммунологического исследования. Образцы БАЛ и сыворотки крови направлены в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова для проведения специфического микологического исследования. В результате обследования были получены следующие результаты:

- положительный антиген *Aspergillus* в БАЛ (индекс оптической плотности, ИОП=2,53);
- тест IgG (иммуноглобулин G) к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке крови – отрицательный;
- при микроскопии и посеве БАЛ микромицеты не обнаружены.

На основании анамнеза (ФКТ, МТБ (+)), течения развития инфекционного процесса (появление полостных образований в ноябре 2023 г.), отрицательных лабораторных данных активности туберкулеза легких, а также положительного теста на галактоманнан *Aspergillus spp.* и результатов КТ диагностировали хронический аспергиллез легких. Начата терапия вориконазолом – 800 мг в первые сутки, далее – 400 мг в сутки.

В феврале 2024 г. проведена робот-ассистированная торакоскопическая верхняя лобэктомия справа. Интраоперационных осложнений не было. Операция завершена стандартным дренированием плевральной полости и послойным швом торакотомной раны. С целью профилактики эластического перерастяжения легкого в послеоперационном периоде у пациента в связи с продленным поступлением воздуха по дренажу с коллапсохирургической целью выполнен лечебный пневмоперитонеум, лекарственный плевродез. Плевральный дренаж был удален по достижении стойкого азростаза на 10 сутки после операции. Операционная рана зажила первичным натяжением. Рентгенологически после удаления дренажей правое легкое представлялось расправленным, занимало весь объем правой плевральной полости, задержки жидкости и воздуха в плевральной полости не было.

При микроскопии операционного материала выявлены элементы микромицета в виде гиф, ветвящихся под острым углом, при посеве – рост *A. fumigatus*. Проведено гистологическое исследование операционного материала, заключение: стенка полости представлена фиброзной и грануляционной тка-

нью с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, частично выстлана многослойным плоским эпителием, в просвете некротические массы, содержащие мицелий, сходный по морфологическому строению с микромицетами рода *Aspergillus*. В результате микробиологического и гистологического исследования операционного материала данных за рецидив туберкулеза не получено. На 16-е послеоперационные сутки пациент был выписан из хирургического стационара для продолжения амбулаторного лечения по месту жительства. Общая продолжительность антимикотической терапии составила 63 дня.

В апреле 2024 г. пациент был госпитализирован в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова для оценки эффективности терапии. По результатам контрольного микологического обследования:

- антиген *Aspergillus* в БАЛ – отрицательный (ИОП=0,15);
- тест IgG к *A. fumigatus* в сыворотке крови отрицательный (коэффициент позитивности, КП=0,11);
- при микроскопии и посеве БАЛ микромицеты не обнаружены;
- на КТ ОГК определяли фиброзные изменения в зоне оперативного вмешательства, свежих очаговых, инфильтративных и деструктивных изменений не выявлено (Рис. 2).

Диагностирована ремиссия хронического аспергиллеза легких. Антимикотическая терапия была полностью завершена в профилактическом приеме противогрибковых препаратов пациент не нуждался.

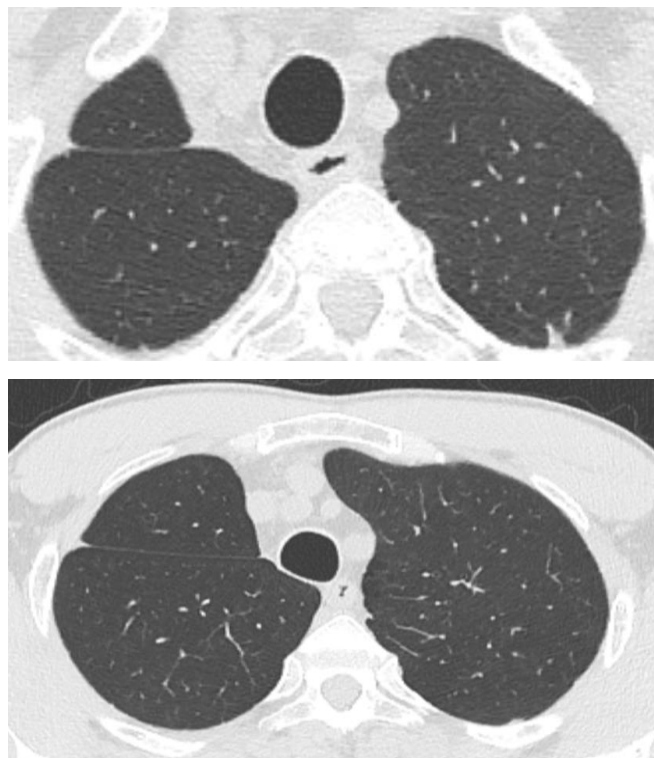


Рис. 2. КТ органов грудной клетки (от апреля 2024 г.). Фиброзные изменения в зоне оперативного вмешательства, свежих очаговых, инфильтративных и деструктивных изменений нет.

Очередная плановая госпитализация проведена в микологической клинике через 3 месяца: лабораторных данных и лучевых признаков, указывающих на активность аспергиллезной инфекции, не выявили.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический аспергиллез легких возникает преимущественно у пациентов с бронхолегочной патологией, когда создаются условия для нарушения мукоцилиарного клиренса, формируются остаточные полости, бронхоэктазы, буллы, а также «карманы» плевральной полости после хирургических вмешательств, т.е. нарушается архитектура легочной ткани и бронхиального дерева [6-10].

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2024 г. в мире 10,7 миллионов человек заболели туберкулезом (что составило 131 случай на 100000 населения), а 1,23 миллиона умерли от этой болезни [11]. Помимо высокой летальности, инфекционные осложнения после перенесенного туберкулеза легких, в том числе обусловленные микромицетами, признаны значимой медицинской проблемой для общественного здравоохранения, особенно в странах с высокой распространенностью туберкулеза на территории Юго-Восточной Азии и Африки [12]. В соответствии с международными данными, на фоне туберкулеза ХАЛ развивается у 18-40% пациентов, чаще всего – в первые 2-4 года после завершения противотуберкулезной терапии [13].

Ключевым предрасполагающим фактором к развитию ХАЛ является колонизация грибами рода *Aspergillus* spp. и формирование посттуберкулезных остаточных полостей [14, 15]. Наиболее распространенная форма ХАЛ – хронический кавернозный (кавитарный) легочный аспергиллез, который без лечения может прогрессировать до хронического фиброзирующего легочного аспергиллеза. К менее распространенным проявлениям относятся: узловая (нодулярная) форма и единичные аспергилломы.

Мы наблюдали у нашего пациента одиночную аспергиллому легкого, сформировавшуюся в посттуберкулезной полости. Грибной шар внутри полости представляет собой конгломерат гифов, клеточного детрита и фибрина. Заболевание часто протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами, но несет риск жизнеугрожающего кровохарканья [1, 5].

Симптомы хронического аспергиллеза на фоне ФКТ, такие как кашель с мокротой, кровохарканье, одышка, общая слабость, снижение массы тела и повышенная утомляемость, часто неспецифичны, маскируются под рецидив туберкулеза или его последствия, что приводит к несвоевременной диагностике ХАЛ. По данным Page I.D. и соавторов, до 25% пациентов с

предполагаемым резистентным к антибактериальной терапии или лабораторно неподтвержденным туберкулезом на самом деле могут страдать ХАЛ. Отсутствие своевременной диагностики приводит к повторным курсам противотуберкулезной терапии, задержке назначения противогрибкового лечения и ухудшению прогноза [16]. В связи с этим важно правильно оценить результаты микологического и инструментального обследования.

Диагностические критерии и комплексные рекомендации по ведению больных ХАЛ были приняты в 2016 г. [1,9]. Критерии включают характерный анамнез, результаты микологического обследования (микроскопия и посев БАЛ, а также определение IgG к *A. fumigatus* в сыворотке крови и антиген *Aspergillus* в БАЛ) и рентгенологического исследования.

У наблюдаемого нами пациента была типичная клиничко-рентгенологическая картина ХАЛ, но отрицательные данные микроскопии, культурального исследования и теста IgG к *A. fumigatus*. В то же время мы получили положительный антиген *Aspergillus* в БАЛ, что в совокупности с данными анамнеза и КТ-картины позволило поставить диагноз и назначить противогрибковую терапию.

Препаратами выбора при лечении ХАЛ являются итраконазол и вориконазол. В последние годы наиболее часто используют вориконазол в связи с лучшей переносимостью.

Средняя продолжительность терапии ХАЛ составляет 6 месяцев, однако она может увеличиваться при сохранении активности основного заболевания и отсутствии регресса клинических симптомов. [16]. Рефрактерное течение заболевания или осложненные формы (например, сопровождающиеся длительным кровохарканьем) требуют хирургического вмешательства, что является предпочтительной тактикой лечения для пациентов с сохранной функцией легких [1]. Современное перспективное направление в этой области – расширение использования малоинвазивных методик (VATS) с индивидуальным подходом к выбору объема вмешательства [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез легких является основным фоновым заболеванием при ХАЛ. Прогноз заболевания часто неблагоприятен в связи с низкой настороженностью врачей-клиницистов, трудностями диагностики и тяжестью течения ХАЛ. В связи с этим необходимы своевременная диагностика и лечение с рассмотрением вопроса о хирургической тактике, мультидисциплинарное ведение пациентов с участием фтизиатров, инфекционистов-микологов, торакальных хирургов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denning D.W., Cadranet J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. ESCMID-ECMM-ERS guideline. *European Respiratory Journal*. 2016; 47 (1): 45-68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015
2. Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Борзова Ю.В. и др. Сочетание аллергического бронхолегочного аспергиллеза (*A. terreus*) и хронического аспергиллеза легких (*A. fumigatus*). Описание клинического случая и обзор литературы. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (1): 28-35. [Kuznetsov V.D., Kozlova Y.I., Borzova Y.V., et al. Combination of allergic bronchopulmonary aspergillosis (*A. terreus*) and chronic pulmonary aspergillosis (*A. fumigatus*). Clinical case and review of literature. *Problems in Medical Mycology*. 2020; 22 (1): 28-35. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2020-1-28-35
3. Шагдильева Е.В., Зайцева Е.А., Шадринова О.В. и др. Хронический аспергиллез легких у пациентов после перенесенной COVID-19: описание клинических случаев и обзор литературы. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (4): 8-14. [Shagdileeva E.V., Zaytseva E.A., Shadrivova O.V., et al. Patients with chronic pulmonary aspergillosis after COVID-19: de-scription of clinical cases and literature review. *Problems in Medical Mycology*. 2020; 22 (1): 8-14]. doi: 10.24412/1999-6780-2020-4-8-14
4. Яблонский П.К., Давыденкова Е.А., Серезвин И.С. и др. Клинический пример эффективного лечения пациента с сочетанием фиброзно-кавернозного туберкулеза и хронического аспергиллеза правого легкого. *Медицинский альянс*. 2023; 11 (3): 35-44. [Yablonskiy P.K., Davydenkova E.A., Serezvin I.S., et al. Clinical example of effective treatment of a patient with a combination of fibrous-cavernous tuberculosis and chronic aspergillosis of the right lung. *Medical alliance*. 2023; 11 (3): 35-44. (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2023-11-3-35-44
5. Lee M.R., Chang L.Y., Ko J.C., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis in patients with destroyed lung. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013; 51(8): 811-7. doi:10.3109/13693786.2013.806826
6. Zarif A., Thomas A., Vayro A. Chronic pulmonary aspergillosis: a brief review. *Yale J. Biol. Med*. 2021; 94 (4): 673-679. PMID: 34970105
7. Denning D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 2024; 24 (7): e428-e438. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.
8. Paulussen C., Hallsworth J.E., Alvarez-Pérez S., et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb. Biotechnol*. 2017; 10 (2): 296-322. doi: 10.1111/1751-7915.12367
9. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015; 70 (3): 270 doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206291
10. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. М.: Ви Джи Групп, 2017. [Klimko N.N. Mycoses: diagnosis and treatment. Moscow: Vi Ji Group, 2017. (In Russ.)].
11. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025 [Electronic resource]. Geneva: World Health Organization; 2025. URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>
12. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *Fungi (Basel)*. 2017; 3 (4): 57. doi: 10.3390/jof3040057
13. Larkin P.M.K., Lawson K.L., Contreras D.A., et al. Amplicon-based next-generation sequencing for detection of fungi in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: correlation with histopathology and clinical applications. *J. Mol. Diagn*. 2020; 22 (10): 1287-1293. doi: 10.1016/j.jmoldx.2020.06.017
14. Gago S., Denning D.W., Bowyer P. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Med. Mycol*. 2019; 57: S219-S227. doi: 10.1093/mmy/myy076
15. Smith N.L., Denning D.W. Clinical implications of the global burden of chronic pulmonary aspergillosis. *Respiratory Medicine*. 2014; 108 (1): 1-8. doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.013
16. Page I.D., Vyanyina R., Hosmane S., et al. Chronic pulmonary aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis with residual cavitation. *European Respiratory Journal*, 2019; 53 (3). doi.org/10.1183/13993003.01184-2018

Поступила в редакцию журнала 21.01.26

Принята к печати 19.02.26



Для цитирования: Корнишева В.Г., Григорьева Н.С., Ноздрякова Н.Е., Нестерова Е.В., Мельникова Н.Н., Громова Т.И., Дудко В.Ю., Кабушка Я.С., Разнатовский К.И. Особенности ведения пациентов с антибиотикорезистентностью в условиях дерматологического стационара. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1):43-49. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-43-49

For citation: Kornisheva V.G., Grigorieva N.S., Nozdryakova N.E., Nesterova E.V., Melnikova N.N., Gromova T.I., Dudko V.Yu., Kabushka Ya.S., Raznatovsky K.I. Features of managing patients with antibiotic resistance in a dermatological hospital. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 43-49. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-43-49

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

^{1,2}Корнишева В.Г. (профессор)*, ²Григорьева Н.С. (зав. отд.), ²Ноздрякова Н.Е. (врач-фармаколог), ²Нестерова Е.В. (врач-бактериолог), ²Мельникова Н.Н. (врач-бактериолог), ²Громова Т.И. (терапевт), ²Дудко В.Ю. (начмед), ²Кабушка Я.С. (главный врач), ¹Разнатовский К.И. (зав. кафедрой)

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии); ²Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

В результате бесконтрольного применения антибактериальных препаратов появились группы микроорганизмов, устойчивых к целым классам этих лекарственных средств. Наиболее часто этиологическими агентами инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, выступают условно-патогенные микроорганизмы из группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*), которые являются причиной внутрибольничных инфекций. Из-за антибиотикорезистентности лечение эрозий и язвенных дефектов, являющихся проявлениями тяжелых дерматозов, остается сложной проблемой в практике дерматолога. Применение гидрогелевого покрытия для подавления развития бактериальных биопленок с пептидным комплексом FLIP7, обладающего высокой антибактериальной активностью к антибиотикорезистентным штаммам, образующим биологические пленки, можно отнести к новым методам ведения больных. Аппликация гидрогеля на эрозии и язвы обеспечивает элиминацию патогенной микробиоты и создает условия для эпителизации. Внедрение гидрогеля с FLIP7 в систему оказания помощи дерматологических пациентов позволит улучшить результаты лечения. В статье приведены три клинических случая успешного применения гидрогеля с пептидным комплексом FLIP7.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, эрозии, язвы, эпителизация, покрытие гидрогелевое для подавления развития бактериальных биопленок с пептидным комплексом FLIP7

FEATURES OF MANAGING PATIENTS WITH ANTIBIOTIC RESISTANCE IN A DERMATOLOGICAL HOSPITAL

^{1,2}Kornisheva V.G. (professor), ²Grigorieva N.C. (head of the clinical department), ²Nozdryakova N.E. (pharmacologist), ²Nesterova E.V. (bacteriologist), ²Melnikova N.N. (bacteriologist), ²Gromova T.I. (therapist), ²Dudko V.Yu. (head physician), ²Kabushka Ya.S. (chief physician), ¹Raznatovsky K.I. (head of the department)

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenerology); ²City Skin and Venereological Dispensary, St. Petersburg, Russia

As a result of the uncontrolled use of antibacterial drugs, groups of microorganisms have emerged that are resistant to entire classes of these drugs. The most common etiological agents of infections associated with medical care are opportunistic pathogenic microorganisms from the ESKAPE group (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter spp.*), which are the cause of nosocomial infections. Due to antibiotic resistance, the treatment of erosions and ulcerative defects, which are manifestations of severe dermatoses, remains a difficult problem in the practice of a dermatologist. The use of a hydrogel coating to inhibit the development of bacterial biofilms with the FLIP7 peptide complex, which has high antibacterial activity against antibiotic-resistant strains forming biological films, can be attributed to new methods of patient management. The application of hydrogel to erosions and ulcers ensures the elimination of pathogenic microbiota and creates conditions for epithelialization. The introduction of hydrogel with FLIP7 into the care system for dermatological patients will improve treatment outcomes. The article presents three clinical cases of successful use of a hydrogel with the FLIP7 peptide complex.

Key words: antibiotic resistance, erosions, ulcers, epithelialization, hydrogel coating to inhibit the development of bacterial biofilms with the FLIP7 peptide complex

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

ВВЕДЕНИЕ

Во всех странах мира антибиотикорезистентность относится к глобальным проблемам фармакологии и медицины. Необоснованное и бесконтрольное использование антибактериальных препаратов, нарушения и ошибки в их применении, тактике назначения, режиме дозирования и длительности терапии создали группы микроорганизмов, устойчивых не только к ряду препаратов, но и к целым классам антибактериальных средств. Причин нечувствительности к антибиотикам множество, и для борьбы с ней необходимы новые молекулы антибактериальных препаратов или современные подходы к их доставке в организм пациента [1].

В зависимости от места инфицирования, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), делят на заболевания, возникающие в стационарных условиях, в поликлиниках и у медицинского персонала. Наиболее часто этиологическими агентами ИСМП являются условно-патогенные микроорганизмы из группы ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. Внутрибольничным инфекциям присуща высокая вирулентность, устойчивость к классическим антибактериальным препаратам, ультрафиолетовому излучению, антисептикам [2].

Присоединение внутрибольничной инфекции (ВБИ) к основному заболеванию приводит к удорожанию лечения, увеличивает длительность пребывания в стационаре и затраты на антибактериальные средства, лабораторные исследования, снижает качество жизни и трудоспособность пациента, приводит к потере репутации лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) [2].

Возникновение антимикробной резистентности является естественным биологическим ответом на использование антимикробных препаратов (АМП). Проблема антибиотикорезистентности в нашей стране была обозначена правительством Российской Федерации. Основные меры по её сдерживанию намечены в Распоряжении «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» [3]. Однако этих мер недостаточно. По результатам эпидемиологических исследований, отмечен рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов как в стационарах, так и вне их [4].

Проблема эффективного лечения эрозий и язвенных дефектов, являющихся проявлениями тяжелых дерматозов, остается весьма сложной в практике дерматолога. Важная роль принадлежит наружной терапии. Применение антисептических препаратов позволяет незначительно сократить частоту развития инфекционных осложнений и общие сроки лечения дефектов кожи до их эпителизации.

Новые возможности в терапии дефектов кожи,

осложненных вторичной инфекцией, открылись с применением геля, представляющего собой пептидный комплекс FLIP7, содержащий катионные пептиды (АМП) природного происхождения (дефензины, цекропины, диптерицины, пролин-богатые пептиды) [5-7]. В Городском кожно-венерологическом диспансере г. Санкт-Петербурга (ГорКВД) в качестве местного средства в комплексной терапии дерматозов применяется покрытие гидрогелевое с пептидным комплексом FLIP7.

Клинические случаи.

1) Пациентка М., 30 лет, диагноз: гангренозная пиодермия. Кожный процесс был распространенным, высыпания имелись на коже пальцев кистей, задних поверхностях голеней, где были представлены глубокими язвенными дефектами с подрытыми краями диаметром от 2 до 10 см. Язвенные дефекты полностью покрывали заднюю поверхность бедер (Рис. 1) и были заполнены вялой грануляционной тканью с обильным гнойным отделяемым. В очагах поражения пациентку беспокоила резкая болезненность, кровоточивость.



Рис. 1. Пациентка М. Диагноз: гангренозная пиодермия, до начала терапии.

При бактериологическом исследовании отделяемого с поверхности очагов получен обильный рост *Pseudomonas aeruginosa* с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) (Рис. 2).

Выделенные микроорганизмы	
[1] <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Антибиотикограмма	
Цефтазидим	R
Азтреонам	R
Имипинем	R
Ципрофлоксацин	R
Меропенем	R
Пиперациллин	R
Цефтазидим/авибактам	R

Рис. 2. Антибиотикограмма микроорганизмов с поверхности язвенных дефектов пациентки М.

Пациентке был назначен преднизолон в суточной дозе 100 мг. Из сопутствующих заболеваний у неё были выявлены аутоиммунный гепатит (АИГ) и первичный склерозирующий холангит, который сопровождался повышением сывороточных аминотрансфераз более чем в 200 раз (до 600-700 Ед/л). По поводу АИГ больной назначали внутривенно капельно 1,5% раствор реамберина по 400 мл, адеметионин, урсодезоксихолевую кислоту в дозах согласно инструкции. Для подавления развития бактериальных биопленок после орошения язвенных дефектов раствором антисептика (0,05% раствором хлоргексидина биглюконата) наносили гель с пептидным комплексом FLIP7 1 раз в день. Положительный эффект от присоединения к терапии геля был быстрым: спустя 2-3 дня язвенные дефекты очистились от гнойного отделяемого, наметилась эпителизация. Спустя 2 недели пациентка выписана для продолжения лечения в клинике гастроэнтерологии. На момент выписки язвенные дефекты сгладились до уровня окружающей кожи, были наполнены свежей розовой грануляционной тканью, частично покрыты корками, на местах отторжения которых имелась стойкая свежая эпителизация (Рис. 3).



Рис. 3. Пациентка М. Диагноз: гангренозная пиодермия, через 2 недели после начала терапии.

2) Пациентка А., 60 лет, госпитализирована с диагнозом «некротически-язвенный тип дермального васкулита» (Рис. 4).



Рис. 4. Пациентка А. Диагноз: Дермальный васкулит, некротически-язвенный тип, до лечения.

До получения результатов бактериологического исследования с поверхности язвенных дефектов пациентке была проведена неспецифическая гипосенсибилизирующая (антигистаминные препараты, тиосульфат натрия 300 мг/мл, внутривенно) и элиминирующая наружная терапия антисептическим раствором (хлоргексидина биглюконат). В отделяемом язвенных дефектов выявлен обильный рост микроорганизмов: *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter braakii*, *Acinetobacter baumannii* (Рис.5).

Выделенные микроорганизмы	
[1] <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Антибиотикограмма	
Бензилпенициллин	R
Гентамицин	R
Цефокситин	R
Канамицин	R
Эритромицин	R
Клиндамицин	S
Норфлоксацин	R
Ципрофлоксацин	R
Линезолид	S
Амоксициллин/Клавулановая кислота	R
Ампициллин/Сульбактам	R
Цефтриаксон	R
Азитромицин	R
Кларитромицин	R
Рокситромицин	R
Амикацин	R
Тетрациклин	R

Рифампицин	R
Доксициклин	R
Выделенные микроорганизмы	
[2] <i>Citrobacter braakii</i>	
Антибиотикограмма	
Амоксициллин/Клавулановая кислота	R
Цефтриаксон	R
Амикацин	R
Доксициклин	I
Ампициллин	R
Цефтазидим	R
Цефтазидим/авибактам	R
Цефоперазон	S
Пиперациллин	R
Цефотаксим	R
Меропенем	R
Азтреонам	S
Выделенные микроорганизмы	
[3] <i>Acinetobacter baumannii</i>	
Антибиотикограмма	
Амикацин	S
Доксициклин	R
Цефоперазон	R
Меропенем	R
Имипинем	R

Рис. 5. Антибиотикограмма микроорганизмов с поверхности язвенных дефектов пациентки А.

Пациентке назначен доксициклин в стандартной дозе на 14 дней, препараты, улучшающие реологические свойства крови (внутривенно капельно 1,5% раствор реамберина по 400 мл, пентоксифиллин), наружно – гидрогелевое покрытие с пептидным комплексом FLIP7 1 раз в день.

Спустя 14 дней по мере отторжения толстых рыхлых корок на местах язвенных дефектов наблюдали участки стойкой свежей эпителизации (Рис. 6).



Рис. 6. Пациентка А. Диагноз: Дермальный васкулит, некротически-язвенный тип, через 2 недели после начала терапии.

3) Пациентка С., 45 лет, диагноз: вульгарная пузырчатка, рецидив (Рис. 7); сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2 типа.



Рис. 7. Пациентка С. Диагноз: вульгарная пузырчатка, до терапии.

Эпителизация эрозивных дефектов на коже не достигалась высокодозной терапией преднизолоном в суточной дозе 100 мг в сочетании с метотрексатом 15 мг в неделю и наружным применением 0,05% мази с клобетазолом. При бактериологическом исследовании в отделяемом с поверхности очагов были выявлены полирезистентные штаммы *Klebsiella* sp., стрептококки группы А (Рис. 8).

Выделенные микроорганизмы	
[1] <i>Klebsiella</i> sp.	
Антибиотикограмма [1]	
Ампициллин	R
Меропенем	S
Цефотаксим	R
Ципрофлоксацин	R
Цефтазидим	R
Амикацин	S
Пиперациллин	R
Цефтазидим/авибактам	S
Азтреонам	I
Выделенные микроорганизмы	
[2] Стрептококки группы А	
Антибиотикограмма [2]	
Бензилпенициллин	S
Норфлоксацин	S
Тетрациклин	R
Ванкомицин	S
Линезолид	S
Эритромицин	R
Клиндамицин	S

Рис. 8. Антибиотикограмма микроорганизмов отделяемого с эрозии на коже груди до лечения у пациентки С.

Из зева получен рост *Enterococcus faecalis* с хорошей чувствительностью к ципрофлоксацину, ампициллину и к лечению. К терапии добавлены ципро-

флоксацин, метформин, наружно – гидрогелевое покрытие с пептидным комплексом FLIP7 1 раз в день. В последующие 10-14 дней эрозивные дефекты очистились от гнойного отделяемого и корок, появилась тенденция к эпителизации (Рис. 9).



Рис. 9. Пациентка С. Диагноз: вульгарная пузырчатка, через 2 недели после начала терапии.

4) Пациент П., 72 лет, обратился за медицинской помощью с диагнозом «вульгарная пузырчатка», ремиссия не достигалась на фоне высокодозной терапии преднизолоном в суточной дозе 90 мг в сочетании с метотрексатом 10 мг в неделю (Рис. 10 а). Пациент с первого дня начал получать антигистаминную терапию и наружно – гель с пептидным комплексом FLIP7. При бактериологическом исследовании отделяемого эрозий выделен полирезистентный *Staphylococcus epidermidis* (Рис. 11), в план лечения был включен доксициклин в стандартной схеме. На фоне лечения спустя 14 дней достигнута ремиссия заболевания, что позволило постепенно снижать цитостатическую нагрузку и выписать пациента с ремиссией кожного процесса (Рис.10 б).

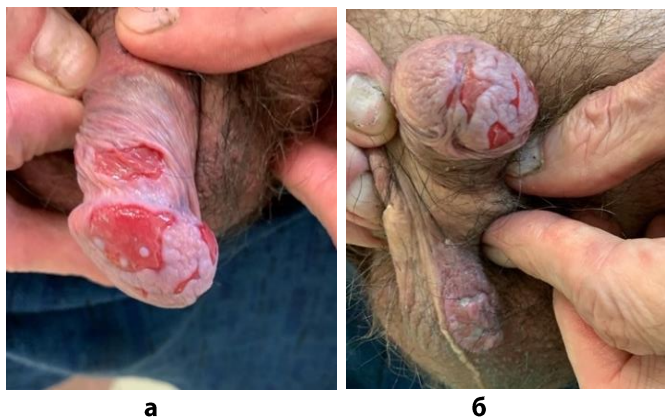


Рис. 10. Пациент П., вульгарная пузырчатка, а – начало лечения, б – через 2 недели терапии.

Выделенные микроорганизмы	
[1] <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Антибиотикограмма	
Бензилпенициллин	R
Гентамицин	R
Цефокситин	R
Канамицин	R
Эритромицин	R
Клиндамицин	S
Тетрациклин	S
Норфлоксацин	R
Линезолид	S
Рифампицин	S
Амоксициллин/Клавулановая кислота	R
Ампициллин/Сульбактам	R
Цефтриаксон	R
Азитромицин	R
Кларитромицин	R
Рокситромицин	R
Доксициклин	S
Амикацин	R

Рис. 11. Антибиотикограмма отделяемого с поверхности эрозий пациента П.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленных пациентов, находившихся на стационарном лечении в дерматологическом отделении ГорКВД, объединяет выявление антибиотикорезистентности полученных микроорганизмов при бактериологическом исследовании отделяемого язв, эрозий. Это значительно усложняет выбор антибактериальной терапии, замедляет процессы эпителизации, а также увеличивает длительность пребывания пациентов в отделении. Этиологическими агентами были условно-патогенные микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), *Enterococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter braakii*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* sp.

Продукция БЛРС – один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к современным β-лактамам антибиотикам. Термин «β-лактамазы расширенного спектра» (от англ. extended-spectrum β-lactamases – ESBL) объединяет большое число бактериальных ферментов, которые отличаются способностью расщеплять оксиимино-β-лактамы (цефалоспорины III-IV поколений и азтреонам) наряду с пенициллинами и ранними цефалоспоридами и проявляют чувствительность к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму). Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются штаммы *Klebsiella* spp., в меньшей степени – *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Serratia* spp. Бактерии – продуценты БЛРС обычно колонизируют пациентов, находящихся в стационаре [8].

У первой пациентки М. с гангренозной пиодермией с поверхности очагов получен обильный рост *P. aeruginosa* с продукцией БЛРС. *P. aeruginosa* является одним из самых опасных оппортунистических патогенов, поскольку обладает несколькими уникальными характеристиками, к которым относятся: способность вызывать прямые повреждения тканей, выраженная генетическая пластичность и прогрессирующая резистентность к антимикробным препаратам. [9]. Сложность проблемы резистентности состоит в том, что *P. aeruginosa* может использовать разнообразные приемы для нейтрализации антибиотиков, часто сочетая их. Эксперты Всемирной организации здравоохранения считают, что резистентные штаммы *P. aeruginosa* занимают второе место в приоритетном листе патогенов, требующих разработки новых антибиотиков [9]. У нашей пациентки только наружное применение гидрогелевого покрытия с пептидным комплексом FLIP7 для подавления развития бактериальных биопленок позволило спустя 2-3 дня очистить от гнойного отделяемого язвы, что способствовало началу эпителизации. Гидрогелевое покрытие обеспечивало механическую защиту поврежденной поверхности, а микроорганизмы не вырабатывали устойчивость к действующим компонентам геля –

FLIP7 [5, 7], который ускоряет репаративную регенерацию. Семиглазов А.В. и соавторы показали эффективность данного средства в терапии пограничных ожогов. Уже на 3-и сутки после начала аппликации гидрогеля наблюдалось сокращение площади раны за счет активной смешанной эпителизации. Применение геля с пептидным комплексом FLIP7 при лечении экспериментальных ожогов кожи позволило ускорить репаративную регенерацию в области дефекта мягких тканей на 86,9% ($p < 0,05$). При его использовании также отмечены минимальная частота инфекционных осложнений и летальности [7].

Действие гидрогелевого покрытия с FLIP7 превосходит результаты терапии дефектов кожи традиционными антисептическими средствами в качестве вспомогательного средства для комплексного лечения антибиотиками, системными глюкокортикостероидами, озонотерапии, так и в виде монотерапии [7].

Таким образом, применение гидрогелевого покрытия с пептидным комплексом FLIP7 для подавления развития бактериальных биопленок повышало эффективность лечения представленных нами пациентов, показало хорошую переносимость, привело к сокращению сроков лечения и целесообразно для использования в дерматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цепелев В.Ю., Лазарева И.А., Болдина Н.В. и др. Антибиотикорезистентность и фармакологические подходы к ее преодолению. Современные проблемы науки и образования. 2025; 2. [Tsepelev V. Yu., Lazareva I.A., Boldina N.V., et al. Antibacterial resistance and pharmacological approaches. Modern Problems of Science and Education. 2025; 2 (In Russ.)]. doi.org/10.17513/spno.33974
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 ноября 2021 г. № 1108н "Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 29, 2021 №1108n "On approval of the procedure for preventive measures, detection and registration in a medical organization of cases of infectious diseases related to the provision of medical care, nomenclature of infectious diseases related to the provision of medical care, subject to detection and registration in a medical organization". (In Russ.)].
3. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года, № 2045-р. [A strategy to prevent the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030. Decree of the Government of the Russian Federation dated September 25, 2017, No. 2045-R. (In Russ.)].
4. Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации. Аналитический отчет. Методический верификационный центр по вопросам антимикробной резистентности. Референс-центр по клинической фармакологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 2024: 108 с. [The state of antibiotic resistance of bacterial infectious agents in the Russian Federation. Analytical report. Methodical verification Center for antimicrobial resistance. The Reference Center for Clinical Pharmacology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 108 с. (In Russ.)].
5. Chernysh S., Gordya N., Suborova T. Insect antimicrobial peptide complexes prevent resistance development in bacteria. 2015; 10 (7): e0130788. doi: 10.1371/journal.pone.0130788
6. Григорьева Н.С., Корнишева В.Г. Преодоление антимикробной резистентности у больных с дефектами кожи. Проблемы медицинской микологии. 2023; 25 (2): 102-103. [Grigoreva N.S., Kornisheva V.G. Overcoming antimicrobial resistance in patients with skin defects. Problems in Medical Mycology. 2023; 25 (2): 102-103. (In Russ.)].

7. Семглазов А.В., Зиновьев Е.В., Костяков Д.В. и др. Экспериментальная оценка эффективности применения геля редкосшитых акриловых полимеров с природными антимикробными пептидами при лечении пограничных ожогов кожи. Российские биомедицинские исследования. 2023; 8 (1): 32-36. [Semiglazov A.V., Zinoviev E.V., Kostyakov D.V., et al. Experimental evaluation of the effectiveness of the use of a gel of rare-stitched acrylic polymers with natural antimicrobial peptides in the treatment of borderline skin burns. Russian Biomedical Research. 2023; 8 (1): 32-36. (In Russ.)]. doi.org/10.56871/RBR.2023.51.81.005

8. Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А., Адамбеков Д.А., Бекболатова К.А. Молекулярные механизмы резистентности грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей инфекций к бета-лактамам антибиотикам. Вестник КАЗНМУ. 2015; 3: 223-226. [Bissekenova A.L., Ramazanova B.A., Adambekov D.A., Bekbolatova K.A. Molecular mechanisms of resistance of gramnegative bacteria – pathogens to beta-lactam antibiotics. Bulletin of KAZNMU. 2015; 3: 223-226. (In Russ.)].

9. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (4): 311-319. [Chebotar I.V., Vocharova Yu.A., Mayansky N.A. . Mechanisms and regulation of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017; 19 (4): 311-319. (In Russ.)].

Поступила в редакцию журнала 11.11.25

Принята к печати 25.12.25



Для цитирования: Аль Каиси З.Д., Разнатовский К.И., Ляшко А.К., Цурупа Е.Н., Котрехова Л.П. Нейровегетативные и сосудистые нарушения у женщин, больных онихомикозом, в постклимактерическом периоде и методы их комплексной терапии. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1): 50-55. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-50-55

For citation: Al Kaysi Z.D., Raznatovskiy K.I., Lyashko A.K., Tsurupa E.N., Kotrekhova L.P. Neurovegetative and vascular disorders in postmenopausal women with onychomycosis and methods of their complex therapy. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 50-55. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-50-55

НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ, В ПОСТКЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ И МЕТОДЫ ИХ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

¹Аль Каиси З.Д. (дерматовенеролог),
²Разнатовский К.И. (зав. кафедрой)*, ³Ляшко А.К. (дерматовенеролог), ²Цурупа Е.Н. (дерматовенеролог), ²Котрехова Л.П. (доцент)

¹Вологодская городская поликлиника №1, Вологда;
²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии), ³Международный институт резервных возможностей человека, Санкт-Петербург, Россия

Онихомикоз – одно из самых распространенных заболеваний ногтей. Известно, что люди пожилого и старческого возраста наиболее уязвимы для грибковой инфекции ногтей.

В статье представлены результаты исследования нейровегетативных и сосудистых нарушений, возникающих у женщин в постклимактерический период и способствующих развитию онихомикоза. Обследованы 92 пациентки в возрасте от 55 до 86 лет с онихомикозом стоп, удовлетворяющих критериям включения. Нарушение деятельности периферического отдела вегетативной нервной системы разной степени выраженности были выявлены у 69 (75%) человек, поражение вен нижних конечностей – у 79 (85,9%). У 25,8% больных онихомикозом наблюдали высокий уровень реактивной (ситуационной) тревожности, у 51,7% – средний и у 22,5% – низкий. Высокий уровень личностной тревожности имели 22,5% пациенток, средний – 58,3% и низкий – 19,2%. Комплексная терапия онихомикоза с учетом установленных нейровегетативных и сосудистых нарушений позволила добиться излечения у большинства больных онихомикозом.

Ключевые слова: онихомикоз, женщины, постклимактерический период, нейровегетативные и сосудистые нарушения

NEUROVEGETATIVE AND VASCULAR DISORDERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ONYCHOMYCOSIS AND METHODS OF THEIR COMPLEX THERAPY

¹Al Kaysi Z.D. (dermatovenerologist),
²Raznatovskiy K.I. (head of the department),
³Lyashko A.K. (dermatovenerologist), ²Tsurupa E.N. (dermatovenerologist), ²Kotrekhova L.P. (associate professor)

¹Vologda City Polyclinic №1, Vologda; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenereology), ³International Institute of Human Reserve Capabilities, St. Petersburg, Russia

Onychomycosis is one of the most common nail diseases.. It is known that elderly and senile people are most vulnerable to fungal nail infection.

The article presents the results of a study of neurovegetative and vascular disorders that occur in postmenopausal women and contribute to the development of onychomycosis. 92 patients aged 55 to 86 years with onychomycosis of the feet meeting the inclusion criteria were examined. Disorders of the peripheral part of the vegetative nervous system of varying severity were detected in 69 (75%) people, and damage to the veins of the lower extremities in 79 (85,9%). 25,8% of patients with onychomycosis had a high level of reactive (situational) anxiety, 51,7% – an average level and 22,5% – a low level. 22,5% of patients had a high level of personal anxiety, average – 58,3% and low – 19,2%. Complex therapy of onychomycosis, taking into account the established neurovegetative and vascular disorders, made it possible to achieve a cure in most patients with onychomycosis.

Key words: onychomycosis, women, postmenopausal period, neurovegetative and vascular disorders

* Контактное лицо: Разнатовский Константин Игоревич,
e-mail: a a <konstantan.r@bk.ru>

ВВЕДЕНИЕ

Онихомикоз (грибковое заболевание ногтей) – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи и ее придатков. Частота онихомикоза в популяции варьирует от 3 до 13% и существенно возрастает у людей старше 60 лет (25-35%), у больных сахарным диабетом (25-55%), пациентов с иммуносупрессией (11-67%) [1-5]. По статистике, в Российской Федерации ежегодно выявляют около 200 тысяч больных микозами стоп, при этом регистрируют около 100 тысяч пациентов с онихомикозом [6]. В 70-90% случаев возбудителями онихомикоза являются дерматомицеты, наиболее часто выделяют *Trichophyton rubrum*, реже – комплекс *Trichophyton mentagrophytes / interdigitale*. Дрожжи рода *Candida* составляют 5-20%. Плесневые микромицеты вызывают онихомикоз редко, частота их обнаружения не превышает 1-3% [9-11].

Если у мужчин инфицирование ногтей стоп чаще происходит в молодом и среднем возрасте, например, во время службы в вооруженных силах и/или при работе на производстве, то женщины становятся более уязвимы для развития грибковой инфекции в постклимактерическом периоде. Риск развития микроциркуляторных нарушений дистальных отделов конечностей в этот период возрастает, что является значимым предрасполагающим фактором грибковой инфекции стоп, в частности онихомикоза [7, 8]. Постклимактерический период – это физиологический переходный период в жизни женщины между репродуктивной фазой и старостью, обычно – после 55 лет, по окончании менопаузы [12]. При нарушении адаптивных процессов еще в менопаузе может развиваться симптомокомплекс – климактерический синдром, характеризующийся вазомоторными реакциями (приливами, гипергидрозом, сердцебиением), а также нарушением сна, различными поведенческими и психоэмоциональными расстройствами, постепенно стихающими в постклимактерии [13]. В постклимактерическом периоде актуализируются такие факторы риска онихомикоза, как инсулин-независимый сахарный диабет (второго типа), метаболический синдром, патология сосудов нижних конечностей [14]. Патогенетические механизмы развития онихомикоза у женщин в климактерическом периоде, обусловленные собственно гормональной перестройкой организма и, безусловно, влияющие на функциональные и морфологические изменения в органах и системах организма, изучены недостаточно [15, 16]. Полагают, что в репродуктивный период эстрогены, секретируемые яичниками, оказывают протективное действие на липидный обмен, функции сосудистого эндотелия, фибробластов, базальных кератиноцитов, меланоцитов и дендритических клеток [17]. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе способствует различным нарушениям сосудистого тонуса посредством эндокринных и

вегетативных механизмов, которые связывают с регуляционным действием оксида азота [18, 19]. По данным Pallavi U. с соавторами, заболеваемость онихомикозом в группе обследованных женщин в возрасте $58,4 \pm 5,1$ составила 11,2% [20] при популяционном уровне заболеваемости около 5% [21]. Также возрастные дистрофические изменения ногтей пластинок и в целом – аппарата ногтя, обусловленные, в частности, нарушениями микроциркуляции в дистальных отделах конечностей и, собственно, в матриксе ногтя и ногтевом ложе, ведут к большей возможности инфицирования и высокой заболеваемости онихомикозами у данной категории пациентов. Особое место среди медицинских аспектов переходного возраста занимают психологические проблемы. В реакции женщин на наступление климакса решающими являются социально-психологические факторы, в связи с чем возникает необходимость, наряду с корригирующей терапией, проведения широкой психопрофилактической подготовки к переходному периоду в жизни. Психопатические реакции, обусловленные нарушениями взаимоотношений между корой больших полушарий и нижележащими нервными образованиями (гипоталамическими структурами ствола мозга), а также недостаточной, чрезмерной или неадекватной деятельностью приспособительно-регуляторных систем организма, приводят к различного рода нейровегетативным и психоэмоциональным нарушениям [22]. Поэтому тактика обследования женщин с онихомикозами и постклимактерическим синдромом предопределяет не только микологическое исследование пораженных ногтей, но и изучение психоэмоционального статуса и состояния нейрогуморальной системы. К факторам, предрасполагающим развитию онихомикоза у женщин в постклимактерическом периоде, относятся также сосудистая патология нижних конечностей и метаболический синдром [10, 23, 24, 25].

Высокая заболеваемость онихомикозом у данной категории пациенток поддерживается возрастными изменениями физиологических свойств кожи и ногтей пластинок, а также нарушениями микроциркуляции в дистальных отделах конечностей. Выбор метода терапии онихомикоза у женщин данной группы часто ограничен из-за наличия относительных и абсолютных противопоказаний для назначения антимикотиков системного действия. Знания о гормонозависимых изменениях женской кожи и ее придатков, о состоянии психоэмоционального статуса и нейрогуморальной системы помогут разработать и внедрить схемы лечения, предусматривающие назначение противогрибковых препаратов местного действия и сопутствующей терапии.

Однако в настоящее время нет широких клинических исследований, посвященных изучению психоэмоциональных, нейрогуморальных и сосудистых

нарушений при ониомикозах у женщин в постклимактерическом периоде.

Цель исследования: оценить и обосновать особенность комплексной этиопатогенетической терапии ониомикоза с применением антимикотиков местного действия у женщин в постклимактерическом периоде, имеющих противопоказания к применению системных противогрибковых препаратов, и эффективность проведенного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное, открытое, проспективное исследование, проходившее с марта 2020 г. по апрель 2025 г., были включены 92 женщины в возрасте от 55 до 86 лет с ониомикозом стоп, вызванным *T. rubrum*, обратившихся за медицинской помощью в БУЗ «Вологодская городская поликлиника №1». Наблюдение и лечение пациентов проводили в амбулаторных условиях.

Критерии включения: женщины с ониомикозом стоп, находившиеся в периоде постменопаузы (не ранее, чем через 12 месяцев после последней менструации); ониомикоз стоп, вызванный *T. rubrum*, доказанный микологическими методами исследования (положительными результатами посева на среду Сабуро и/или ПЦР нативного материала), наличие относительных и абсолютных противопоказаний для назначения системных антифунгальных препаратов.

Критерии исключения: отсутствие подписанного информированного согласия; СПИД; злоупотреблением алкоголем; употребление наркотических и психотропных веществ; непереносимость одного из компонентов противогрибкового 5% лака с аморолфином.

На первом этапе исследования все пациентки были обследованы с целью выявления и оценки психоэмоциональных, нейрогуморальных и сосудистых нарушений. На втором этапе для анализа эффективности терапии ониомикоза противогрибковым 5% лаком с аморолфином в сочетании с коррекцией выявленных нарушений сегментарного (периферического) отдела вегетативной нервной системы, морфофункциональных изменений вен нижних конечностей и регионального кровообращения больные были распределены в 3 независимые группы при помощи таблиц случайных чисел. Женщинам 1 группы (30 человек) проводили только механическое удаление пораженной части ногтя в начале исследования, затем – 1 раз в месяц (группа сравнения, плацебо). Пациентам 2 группы (31 человек) выполняли механическую обработку ногтевых пластин с последующим нанесением 5% лака для ногтей с аморолфином (1 раз/неделю в течение 12 месяцев). Лицам 3 группы (31 человек) была назначена местная терапия 5% лаком для

ногтей с аморолфином (1 раз/неделю в течение 12 месяцев) и дополнительно – вегетокорректоры и сосудистые препараты. Все женщины в третьей группе получали комплексную патогенетическую терапию, которая включала вегетокорректоры (сульбутиамин по 200 мг/сутки, 2 курса по 2 месяца с перерывом 3 месяца) и ангиотропные средства (очищенная микронизированная флавоноидная фракция - диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин) «детралекс» по 500 мг 2 раза в сутки 2 курса по 2 месяца с перерывом 3 месяца). Эффективность терапии оценивали спустя 12 месяцев от начала лечения: во всех группах больных осуществляли физикальный осмотр, лабораторное микроскопическое и микробиологическое исследование материала ногтей.

Критериями полной эффективности лечения были отрицательные результаты микологических исследований (микроскопического и культурального) материала, взятого из ногтевых пластинок, и полное отрастание здоровой ногтевой пластинки.

Функциональное состояние сегментарного (периферического) отдела вегетативной нервной системы, степень выраженности и формы периферической вегетативной недостаточности (ПВНС) у женщин в постклимактерическом периоде с ониомикозом стоп изучали с помощью методики вегетативного кардиоваскулярного тестирования, заключающегося в проведении тестов: «глубокого дыхания», теста Вальсальвы, ортостатической пробы, пробы с кистевой изометрической нагрузкой. Во время проведения тестирования проводили регистрацию сердечного ритма, контроль артериального давления в определенных временные интервалы (с предварительной отменой бета-блокаторов, антидепрессантов, транквилизаторов, алкоголя, кофеин-содержащих препаратов и напитков за 12 часов до исследования). Продолжительность тестирования составляла от 30 до 60 минут и зависела от общего состояния больного. Для суммарной оценки вегетативного статуса использовали классификацию вегетативной невропатии по степени тяжести D. Ewing.

Для оценки морфофункциональных изменений вен нижних конечностей и регионального кровообращения в целом применяли метод комплексной ультразвуковой диагностики сосудов нижних конечностей. Обследование проводили аппаратом VIVID 7 FC092724-01 в режимах сканирования B-Flow и PW (Pulsed Wave), что позволило визуализировать сложную гемодинамику вен нижних конечностей и определить ряд количественных параметров. Выявляли и регистрировали признаки патологического изменения венозной системы: асинхронность кровотока с дыханием, участки варикозной трансформации, несостоятельность клапанов поверхностных, глубоких и перфорантных вен, посттромбофлебитические

изменения (локализация, особенности реканализации), выраженность или степень патологического рефлюкса в большой подкожной вене (БПВ) и коммуникантных венах (горизонтальный рефлюкс).

Психологический статус пациентов оценивали с помощью шкалы самооценки Спилбергера-Ханина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин в постклимактерическом периоде с различными формами онихомикозов составил $64,9 \pm 3,8$ лет и варьировал от 55 до 85 лет, длительность заболевания – от 3 до 20 лет ($10,6 \pm 4,2$ года). Тип поражения ногтей микромицетами был различным, однако у 78 (84,8%) из 92 пациенток выявили гипертрофическую или атрофическую формы онихомикоза.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у этой категории больных была сердечно-сосудистая патология: гипертоническая болезнь – у 77 человек (86,0%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 77 (86,0%), варикозная болезнь вен нижних конечностей и/или хроническая венозная недостаточность – у 79 (85,6%), облитерирующий атеросклероз – у 18 (20,0%); на втором месте – заболевания нервной системы, в частности, дисциркуляторная энцефалопатия – у 61 (67,8%). Из заболеваний опорно-двигательного аппарата чаще отмечали деформирующий остеоартроз – у 47 женщин (52,2%). Кроме того, часто наблюдали заболевания эндокринной системы: сахарный диабет – у 26 человек (28,9%), патологию щитовидной железы – у 29 (32,2%); желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит – у 44 (48,9%), желчнокаменную болезнь – у 47 (52,2%); заболевания почек: мочекаменную болезнь – у 18 (20%).

При кардиоваскулярном тестировании у женщин в постклимактерическом периоде с онихомикозом стоп выявили нарушения деятельности периферического отдела вегетативной нервной системы (ПВНС): у 8,7% больных установлено грубое поражение ПВНС, у 27,7% – несомненное поражение, у 38,6% – начальное поражение; у 25,2% – зарегистрирована нормальная функция периферической вегетативной нервной системы.

В ходе ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей у этой категории пациенток поражение вен нижних конечностей отмечали в большей части случаев – у 79 (85,9%). При несомненной коморбидности сосудистых расстройств и онихомикоза без дополнительных клинических исследований и кропотливого статистического анализа верно определить направление вектора причинности этих заболеваний нельзя. Является ли онихомикоз существенным фактором риска для развития варикозной болезни и хронической венозной недостаточности или

наоборот, установить не удалось. Возможно, эти состояния взаимно усиливают патогенетические изменения и способствуют более тяжелому и трудно поддающемуся лечению онихомикозу стоп.

В результате проведенного ультразвукового сканирования/доплерографии обнаружены существенные различия в ряде структурных и функциональных параметров венозной системы нижних конечностей по сравнению с контрольной группой (здоровые женщины-добровольцы соответствующего возраста). При анализе доплерографических параметров венозной гемодинамики больных различными формами онихомикозов выявили статистически значимое различие скорости кровотока в подколенной вене между группой женщин с гипертрофическим онихомикозом ($44,9 \pm 2,34$ см/с) и контрольной группой ($61,47 \pm 4,72$) ($p < 0,02$). Различие между пациентками с атрофической формой онихомикоза ($40,01 \pm 3,54$ см/с) и контрольной группой также определено как статистически значимое ($p < 0,01$). Различие параметров при нормотрофическом поражении ($57,27 \pm 5,82$) по сравнению с контрольной группой не было значительным ($p > 0,05$). У большей части обследованных лиц (67,9%) с различными клиническими формами онихомикоза зарегистрированы рефлюксные явления в большой подкожной и коммуникантных венах, несостоятельность венозных клапанов, монофазность кровотока, расширение просвета вен, частичный тромбоз, признаки тромбофлебита и реканализации.

Степень выраженности тревожности у женщин в постклимактерическом периоде с онихомикозом стоп исследовали по опроснику Спилбергера-Ханина, получены следующие результаты: у 25,8% больных выявлен высокий уровень реактивной (ситуационной) тревожности (СТ), у 51,7% – средний и у 22,5% – низкий. Высокий уровень личностной тревожности имели 22,5% пациенток, средний – 58,3% и низкий – 19,2%.

После формирования исследуемых групп, терапии онихомикоза (описанной в разделе «Методы и материалы») оценивали результаты лечения.

В 1 группе клиническое выздоровление составило $16,6 \pm 4,1\%$ первоначально пораженных ногтевых пластинок. По данным лабораторного исследования, полная санация ногтей была у $17,5 \pm 4,9\%$.

Во 2 группе, по результатам клинического осмотра, здоровых ногтей было $49,1 \pm 3,9\%$, при лабораторном микробиологическом исследовании – $51,06 \pm 3,98\%$.

В 3 группе (с применением комплексной патогенетической терапии онихомикоза) удалось клинически санировать $61,4 \pm 4,0\%$ пораженных ногтей. Микологическая эффективность у больных этой группы составила $78,9 \pm 6,4\%$ ($p < 0,005$ – по сравнению с 1 группой; $p < 0,02$ – по сравнению со 2 группой).

Не вызывает сомнения, что эффективность лечения ониомикоза стоп во многом зависит от состояния кровообращения, в частности – венозной системы нижних конечностей. Были получены следующие результаты: в отсутствие сосудистой патологии (n=13) клиническое выздоровление отмечено в 79,57±7,55% случаев, по результатам микробиологического исследования – в 88,13±7,97%, при выявленных заболеваниях вен (n=79) – в 54,83±3,97% (клинически) и 68,16±3,62% (лабораторно).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования показали, что женщины в постклимактерическом периоде с различными формами ониомикоза стоп отличаются высокой реактивной и личностной тревожностью. Данный факт подтверждает, что заболевание для пациентов является значительной психологической проблемой. Также установлено, что адекватное патогенетическое лечение этой категории пациенток не может обойтись без включения в его состав средств и методов, корректирующих имеющиеся вегетативные и сосудистые нарушения. Поэтому женщинам 3 группы мы назначали не только антифунгальный препарат для местной терапии и средства для улучшения периферического кровообращения в

нижних конечностях (очищенная микронизированная флавоноидная фракция – диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин), но и вегетокорректоры, и анксиолитики (сульбутиамин). Как было отмечено выше, выбор был сделан в пользу сульбутиамина – средства, регулирующего метаболические процессы в центральной нервной системе, синтетического соединения, близкого по строению к тиамину (витамина В1) и обладающего высокой эффективностью при симптоматическом лечении больных с функциональными астеническими состояниями и вегетативными нарушениями. У женщин 3 группы состояние вегетативной нервной системы в результате терапии вегетокорректорами улучшилось у 79 человек (85,9%), осталось без изменений – у 13 (14,1%). У пациентов с положительным результатом вегетокоррекции эффективность противогрибковой терапии была выше и составила 73,7% – по клиническим проявлениям и 89,7% – по лабораторным показателям.

Таким образом, эффективная коррекция вегетативных и сосудистых нарушений в комплексе с рациональной местной терапией обеспечивает достаточно высокий результат противогрибковой терапии ониомикозов стоп у женщин в постклимактерическом периоде, что принципиально для пациентов, имеющих противопоказания к назначению системных антимикотических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Разнатовский К.И., Котрехова Л.П.* Микозы кожи и ногтей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025: 248 с. [Raznatovsky K.I., Kotrekhoval.P. Mycoses of skin and nails. 2nd ed., revised and additional M.: GEOTAR-Media, 2025: 248 p. (In Russ.)]. doi:10.33029/9704-9170-6-ММК-2025-1-248.
2. *Самцов А.В. Аравийская Е.А., Котрехова Л.П., Ключарева С.В.* Инфекционные болезни кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024; 200 с. [Samtsov A.V. Araviyskaya E.A., Kotrekhoval.P., Klyuchareva S.V. Infectious skin diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2024; 200 p. (In Russ.)]. doi.org/10.33029/9704-7693-2-ИДС-2024-1-200
3. *Gupta A.K., Stec N., Summerbell R.C., et al.* Onychomycosis: a review. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020; 34 (9): 1972-1990. doi:10.1111/jdv.16394
4. *Elewski B.E., Tosti A.* Risk factors and comorbidities for onychomycosis: implications for treatment with topical therapy. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2015; 8 (11): 38-42. PMID: 26705439
5. *Rouzaud C., Hay R., Chosidow O., et al.* Severe dermatophytosis and acquired or innate immunodeficiency: A review. J Fungi (Basel). 2015; 2 (1): 4. doi: 10.3390/jof2010004
6. *Огрызко Е.В., Шевченко А.Г., Иванова М.А.* Динамика заболеваемости дерматофитиями в Российской Федерации за 2005-2020 гг. Социальные аспекты здоровья населения. 2023; 69 (3): 3. [Ogryzko E.V., Shevchenko A.G., Ivanova M.A., Dynamics in the incidence of dermatophytosis in the Russian Federation in 2005-2020. Social'nye aspekty zdorov'a naselenia. 2023; 69 (3): 3. (In Russ.)]. doi: 10.21045/2071-5021-32023-69-3-1
7. *Nair P.A.* Dermatitis associated with menopause. J. Midlife Health. 2014; 5 (4): 168-75. doi: 10.4103/0976-7800.145152
8. *Kyaw Wai.* Postmenopausal related dermatoses - A clinical study. International Journal of Dermatology, Venereology and Leprosy Sciences. 2019; 2 (2): 01-03. doi.org/10.33545/26649411.2019.v2.i2a.22
9. *Piraccini B.M., Alessandrini A.* Onychomycosis: A review. J. Fungi (Basel). 2015; 1 (1): 30-43. doi:10.3390/jof1010030
10. *Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П. и др.* Этиология ониомикоза стоп в г. Санкт-Петербурге и г. Москве. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования. Проблемы медицинской микологии. 2009; 11 (2): 14-18. [Vasilyeva N.V., Raznatovsky K.I., Kotrekhoval.P., et al. Etiology of feet onychomycosis in Saint Petersburg and Moscow. Results of prospective open multicenter study. Problems in Medical mycology. 2009; 11

(2): 14-18. (In Russ.)].

11. Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (4): 853-867. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1260

12. *World Health Organization*. Menopause. 16 October 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>

13. Santos T.R., Pereira S.V.M., Santos R.L. Intensity of climacteric symptoms in postmenopausal women. *Rev Rene.* 2016; 17 (2): 225-32. doi:10.15253/2175-6783.2016000200010

14. Шамли Н.Б., Разнатовский К.И. Особенности онихомикозов кистей/стоп у больных с метаболическим синдромом. *Проблемы медицинской микологии.* 2011; 13 (4): 26-28. [Shamli N.B., Raznatovsky K.I. Peculiarities of hand/foot onychomycoses in patients with metabolic syndrome. *Problems in Medical mycology.* 2011; 13 (4): 26-28. (In Russ.)].

15. Абрамова С.В., Качалина Т.С., Новикова Л.В. Гормональные нарушения у женщин в разные фазы климактерия. *Гинекология.* 2021; 4 (13): 198-200. [Abramova S.V., Kachalina T.S., Novikova L.V. Hormonal disorders in women in different phases of the disease. *Gynecology.* 2021; 4 (13): 198-200. (In Russ.)].

16. Al-Azzawi F., Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas.* 2009; 63 (2): 135-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.009

17. Schmidt J.B., Binder M., Macheiner W., et al. Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. A pilot study. *Maturitas.* 1994; 20 (1): 25-30. doi: 10.1016/0378-5122(94)90097-3

18. Davis S.R., Lambrinoudaki I., Lumsden M., et al. Menopause. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15004. doi: 10.1038/nrdp.2015.4

19. Maas A., Rosano G., Cifkova R., et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (10): 967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044

20. Pallavi U., Sinha R., Chandan Jaykar K., et al. Dermatoses in postmenopausal women in a tertiary health care center of bihar: A prospective cross-sectional study. *Cureus.* 2023; 15 (7): e41587. doi: 10.7759/cureus.41587

21. Chetana K., Menon R., David B.G., Ramya M.R. Clinicomycological and histopathological profile of onychomycosis: A cross-sectional study from South India. *Indian J. Dermatol.* 2019; 64 (4): 272-276. doi: 10.4103/ijd.IJD_160_18

22. Ельчанинов Д.В., Аккер Л.В., Смагина И.В., Гридина А.О. Психосоматические расстройства у женщин с климактерическим синдромом в ранний период постменопаузы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2009; 8 (3(2)):100-103. [Yelchaninov D.V., Akker L.V., Smagina I.V., Gridina A.O. Psychosomatic disorders among women with climacteric syndrome during earlier postmenopause. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2009; 8 (3(2)): 100-103. (In Russ.)]. doi.org/10.20538/1682-0363-2009-3(2)-100-103

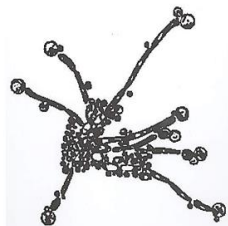
23. Nenoff P., Krüger C., Schaller J., et al. Mycology - an update part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2014; 12 (9): 749-77. doi: 10.1111/ddg.12420

24. Nenoff P., Krüger C., Paasch U., Ginter-Hanselmayer G. Mycology - an update Part 3: Dermatomycoses: topical and systemic therapy. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2015; 13 (5): 387-410; quiz 411. doi: 10.1111/ddg.12689

25. Gupta A.K., Stec N., Summerbell R.C., et al. Onychomycosis: a review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (9): 1972-1990. doi: 10.1111/jdv.16394

Поступила в редакцию журнала 03.02.26

Принята к печати 19.02.26



Для цитирования: Литвиненко Е.А., Сапунова Т.Ю., Войтова Е.В., Вашкевич А.А., Хусаинова Т.А. Склеродермия и ВИЧ-инфекция: редкое сочетание иммунопатологических процессов (клинический случай). Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1): 56-60. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-56-60

For citation: Litvinenko E.A., Sapunova T. Yu., Voitova E.V., Vashkevich A.A., Khusainova T.A. Scleroderma and HIV infection: a rare combination of immunopathological processes (clinical case). Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 56-60. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-56-60

СКЛЕРОДЕРМИЯ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ: РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Литвиненко Е.А. (дерматовенеролог)*,
¹Сапунова Т.Ю. (дерматовенеролог),
¹Войтова Е.В. (зав. отд.), ²Вашкевич А.А.
(доцент), ¹Хусаинова Т.А. (глав. врач)

¹Кожно-венерологический диспансер №7; ²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии), Санкт-Петербург, Россия

Локализованная склеродермия – хроническое заболевание соединительной ткани с аутоиммунным механизмом. ВИЧ-инфекция, напротив, характеризуется прогрессирующей иммунодепрессией. Сочетание данных патологических процессов встречается редко и представлено в литературе небольшим числом наблюдений.

В статье описан случай генерализованной локализованной склеродермии у пациентки с длительно существующей ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: локализованная склеродермия, морфея, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, клинический случай

SCLERODERMA AND HIV INFECTION: A RARE COMBINATION OF IMMUNOPATHOLOGICAL PROCESSES (CLINICAL CASE)

¹Litvinenko E.A. (dermatovenereologist),
¹Sapunova T.Yu. (dermatovenereologist),
¹Voitova E.V. (head of the clinical department),
²Vashkevich A.A. (associate professor),
¹Khusainova T.A. (chief physician)

¹Skin and Venereal Diseases Dispensary №7; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenereology), St. Petersburg, Russia

Localized scleroderma is a chronic autoimmune connective tissue disorder. HIV infection, on the contrary, is characterized by progressive immunosuppression. The combination of these pathological processes is rare and is represented in the literature by a few published reports a small number of observations.

The article describes a case of generalized localized scleroderma in a patient with long-term HIV infection.

Key words: localized scleroderma, morphea, HIV infection, immunodeficiency, clinical case

ВВЕДЕНИЕ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остаётся одной из ключевых медико-социальных проблем современной медицины. Заболевание может длительно протекать малосимптомно, и его выявление нередко является случайной находкой при обследовании по поводу других патологий.

Среди сочетанных заболеваний у ВИЧ-положительных пациентов наиболее часто встречаются вирусные гепатиты В и С, сифилис, папилломавирусная инфекция, саркома Капоши, кандидоз, тяжёлые формы себорейного дерматита, рецидивирующие герпесвирусные инфекции [1].

ВИЧ-инфекция сопровождается прогрессирующей

* Контактное лицо: Литвиненко Елизавета Андреевна,
e-mail: LizaA580@gmail.com

шим снижением числа CD4+-лимфоцитов и развитием вторичного иммунодефицита [2]. В противоположность этому, локализованная склеродермия является аутоиммунным состоянием, связанным с активацией фибробластов и избыточным синтезом коллагена [3-5].

Сочетание ВИЧ-инфекции и аутоиммунных заболеваний рассматривается как иммунологический парадокс. Тем не менее в последние годы растёт число сообщений о возможном развитии аутоиммунных процессов у таких пациентов, включая псориаз, системную красную волчанку и фиброзирующие дерматозы [6].

Отдельные клинические случаи склеродермии при ВИЧ-инфекции описаны в мировой литературе, однако встречаются крайне редко [7].

Цель работы: представить клиническое наблюдение генерализованной локализованной склеродермии у пациентки с длительной ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ медицинской документации пациентки, проходившей лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический специализированный центр дерматовенерологии» (СПб ГБУЗ «ГорКВД»). Оценивали клинические данные, лабораторные показатели, иммунологические исследования, сведения из стационарных выписок и динамику течения заболевания.

Клинический случай

Пациентка наблюдалась по поводу ВИЧ-инфекции с 2004 г., получала антиретровирусную терапию (эвиопера: эмтрицитабин + рилпивирин + тенофовир с 2018 г.). На момент осмотра: ВИЧ-инфекция 4 А стадия, вирусемия подавлена. На фоне антиретровирусной терапии: (CD4+ – до 400 кл/мкл (26%) CD8+ – до 528 кл/мкл, соотношение CD4/ CD8 – 0,76, вирусная нагрузка – < 40 копий /мл.

07.08.20 г. впервые обратилась в СПб ГБУЗ «ГорКВД» с жалобами на болезненные высыпания на коже голеней и туловища, выраженную утомляемость конечностей. Появление симптомов датировала апрелем 2020 г.

Ранее получала метилпреднизолон без клинического эффекта.

Status localis

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Температура тела в норме. Процесс локализован на коже правой голени и тыла правой стопы, представлен застойной гиперемией, инфильтрацией, болезненной при пальпации. На коже передней брюшной стенки и груди мраморность кожных покровов с фиолетовым оттенком (Рис. 1, 2). Молочные железы плотные, отечные, болезненные при пальпации (Рис. 3).



Рис. 1. Выраженная мраморность кожи груди и живота.



Рис. 2. Фиолетовый оттенок кожи живота.



Рис. 3. Отёчность, плотность, болезненность молочных желез.

Иммунологические исследования:

- ревматоидный фактор – 8,5 Ед/мл;
- dsDNA (двухцепочечная ДНК) – 4,9 Ед/мл;
- ANA (антиядерные антитела) – <1:160;
- ENA (экстрагируемый ядерный антиген) – отрицательно;
- CRP (С-реактивный белок) – 18,1 мг/л;
- сифилис (исследование методами иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции микропреципитации (РМП)) – отрицательно.

Полученные данные не соответствовали системному аутоиммунному процессу, что подтверждало локализованную форму склеродермии.

Диагноз: склеродермия локализованная, генерализованная форма, стадия активности

Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция 4 А стадия, вирусемия подавлена.

Лечение:

- сосудистая терапия (пентоксифиллин, никотиновая кислота);
- топические глюкокортикостероиды и эмульнты;
- физиотерапия (фонофорез с лидазой);
- при выраженной неврологической симптоматике – системный метилпреднизолон (по жизненным показаниям, по согласованию с инфекционистом).

Динамика

После терапии отмечено уменьшение плотности очагов, боли и воспалительных проявлений (Рис. 4.) Пациентка продолжает диспансерное наблюдение.



Рис.4. После терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует редкое сочетание локализованной склеродермии и ВИЧ-инфекции, что делает его уникальным в связи с парадоксальным механизмом аутоиммунной активации и вирус-индуцированной иммунной супрессии. Несмотря на существенные достижения в лечении ВИЧ-инфекции, наблюдается расширение спектра кожных заболеваний у ВИЧ-положительных лиц. Но случай развития склеродермии у ВИЧ-положительного пациента остаётся клинической редкостью, требующей углублённого анализа.

Иммунологический парадокс.

Склеродермия представляет собой заболевание, характеризующееся патологической активацией врождённого и приобретённого иммунитета и сопровождающееся нарушением работы Т-клеток, повышенной продукцией интерферонов и профибротических цитокинов, включая TGF- β и IL-6 [8]. Напротив, ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующим снижением CD4+ клеток, Т-лимфоцитов, нарушением координации иммунного ответа и выраженной иммуносупрессией [2].

Тем не менее развитие аутоиммунных заболеваний при ВИЧ стало лучше изучено в последние годы, особенно в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии. Исследования показывают, что возникновение аутоиммунных процессов у ВИЧ-положительных пациентов может быть связано с иммунной активацией на фоне антиретровирусной терапии, когда восстановление CD4+ клеток приводит к феномену иммунной реконституции (IRIS) – чрезмерной воспалительной реакции на фоне улучшения иммунного статуса после начала лечения. Это способствует появлению ранее подавленных аутоагрессивных клонов и сопровождается дисрегуляцией провоспалительных цитокинов, что поддерживает фибротические процессы [9].

Этот парадокс подчеркивает, что сочетание иммунодефицита и аутоиммунной гиперактивации возможно в условиях сложной перестройки иммунной системы, вызванной как самим вирусом, так и его терапией.

Агрессивность клинического течения

Генерализованная форма локализованной склеродермии, включающая поражение кожи туловища, нижних конечностей и молочных желёз, сопровождающаяся выраженным болевым синдромом, свидетельствует о тяжёлом и потенциально прогрессирующем варианте.

Междисциплинарный подход к терапии

В ведении пациента потребовалось участие специалистов нескольких профилей (дерматолога, рев-

матолога и инфекциониста), поскольку при назначении иммуномодулирующей терапии необходимо учитывать риск ухудшения контроля над ВИЧ-инфекцией и возможной реактивации оппортунистических инфекций. Современные рекомендации по ведению ВИЧ-положительных пациентов подчёркивают важность тщательного мониторинга иммунного статуса и вирусной нагрузки при применении иммунодепрессантов [10].

Таким образом, данный клинический случай подчёркивает необходимость персонализированного и междисциплинарного подхода при лечении больных с сочетанием аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Он расширяет представления о вариабельности иммунных реакций у ВИЧ-положительных лиц и подчёркивает важность дальнейших исследований, направленных на понимание механизмов взаимодействия хронической вирусной инфекции и аутоиммунных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание ВИЧ-инфекции и локализованной склеродермии является редким и малоизученным феноменом. Представленный клинический случай подчёркивает необходимость повышенного внимания к кожным проявлениям у ВИЧ-положительных пациентов, а также важность междисциплинарного подхода при ведении таких больных.

Накопление клинических наблюдений позволит лучше понимать механизмы сочетания иммунодефицитных и аутоиммунных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тлиш М.М., Наатыж Ж.Ю., Кузнецова Т.Г., Горodin В.Н. Особенности дерматологической патологии на фоне ВИЧ-инфекции. Терапевтический архив. 2019; 91 (11): 10-14. [Tlish M.M., Naatyzh Zh.Yu., Kuznetsova T.G., Gorodin V.N. Features of dermatological pathology on the background of HIV-infection. Therapeutic Archive. 2019; 91 (11): 10-14. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.11.000172
2. Капустин Д.В., Ульянова Я.С., Карпович Г.С. и др. Новые аспекты этиологии и патогенеза ВИЧ-инфекции. Journal of Siberian Medical Sciences. 2021; (1): 92-104. [Kapustin D.V., Ulyanova Ya.S., Karpovich G.S., et al. New aspects of the etiology and pathogenesis of HIV infection. Journal of Siberian Medical Sciences. 2021; (1): 92-104. (In Russ.)]. doi:10.31549/2542-1174-2021-1-92-104
3. Дворянкова Е.В., Султанова Э.А., Корешкова К.М. Локализованная склеродермия: этиология, патогенез, клинические проявления, трудности диагностики и терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2024; 23 (1): 12-18. [Dvoryankova E.V., Sultanova E.A., Koreshkova K.M. Localized scleroderma: etiology, pathogenesis, clinical manifestations, difficulties of diagnosis and therapy. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2024; 23 (1):12-18. (In Russ.)]. doi.org/10.17116/klinderma20242301112
4. Knobler R., Geroldinger-Simić M., Kreuter A., et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxoedema and scleroedema. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2024; 38 (7): 1281-1299. doi: 10.1111/jdv.19937
5. Kreuter A., Krieg T., Worm M., et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. J Dtsch. Dermatol. Ges. 2016;14 (2): 199-216. doi: 10.1111/ddg.12724
6. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю. Особенности клинического течения псориаза у больных хроническими вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; (4): 765-769. [Tlish M. M., Kuznetsova T. G., Naatyzh Zh. Yu. Features of the clinical course of psoriasis in patients with chronic viral hepatitis and HIV infection. Saratov Scientific and Medical Journal. 2018; (4): 765-769. (In Russ.)].

7. Naeger K., Quinlan K., Jobo K., et al. Development of coup de sabre in an HIV-positive patient: a case study from Lilongwe, Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2025; 112 (5): 1044-1047. doi: 10.4269/ajtmh.24-0580
8. Rosendahl A.H., Schönborn K., Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2022; 38 (3):187-195. doi: 10.1002/kjm2.12505
9. Боева Е.В., Беляков Н.А. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции. *Инфекция и иммунитет.* 2018; 8 (2): 139-149. [Boeva E.V., Belyakov N.A. Immune recovery syndrome in HIV infection. *Infection and Immunity.* 2018; 8 (2): 139-149. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-139-149
10. Ambrosioni J., Levi L., Alagaratnam J., et al. European AIDS Clinical Society. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. EACS Governing Board. *HIV Medicine.* 2023; 24 (11): 1126-1136. doi: 10.1111/hiv.13542

Поступила в редакцию журнала 15.12.25

Принята к печати 22.01.26



Для цитирования: Карнаухова М.Т., Корнишева В.Г., Разнатовский К.И., Гулордава М.Д. Индекс массы тела и индекс соотношения окружности талии к росту у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза и их взаимосвязь с тяжестью дерматоза. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1):61-66. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-61-66

For citation: Karnaukhova M.T., Kornisheva V.G., Raznatovsky K.I., Gulordava M.D. Body mass index and waist circumference to height index in patients with moderate to severe forms of psoriasis and their relationship to the severity of dermatosis. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 61-66. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-61-66

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА И ИНДЕКС СООТНОШЕНИЯ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ К РОСТУ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТЯЖЕСТЬЮ ДЕРМАТОЗА

**Карнаухова М.Т. (врач-дерматовенеролог),
Корнишева В.Г. (профессор)*, Разнатовский К.И.
(зав. кафедрой), Гулордава М.Д. (зав. отд.)**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии; НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина), Санкт-Петербург, Россия

Ожирение и псориаз представляют собой глобальные медико-социальные проблемы. Ожирение рассматривается как независимый фактор риска развития и отягощения течения псориаза.

Целью исследования была оценка взаимосвязи между антропометрическими показателями (индексом массы тела – ИМТ, индексом соотношения окружности талии к росту – ОТ/р) и тяжестью течения псориаза.

Проведены антропометрические измерения 60 пациентов (37 мужчин и 23 женщины в возрасте от 18 до 60 лет) со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза. Тяжесть псориаза оценивали по индексу PASI и частоте рецидивов. Статистический анализ выполняли с использованием программ «StatTech» v. 4.9.5, «StatSoft».

Выявлена взаимосвязь между ожирением и тяжестью псориаза. Больные с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) имели достоверно более высокие показатели индекса PASI и большую частоту рецидивов в год по сравнению с пациентами с нормальным весом. Индекс ОТ/р – предиктор тяжести заболевания. Установлена прямая зависимость: чем выше был индекс ОТ/р (показатель абдоминального ожирения), тем тяжелее было течение псориаза (выше PASI) и чаще возникали рецидивы. Лица с высоким индексом ОТ/р имели статистически значимо больше сопутствующих заболеваний. Индекс ОТ/р является простым и информативным маркером, позволяющим идентифицировать пациентов с псориазом, имеющих риск более тяжелого течения болезни, частых обострений и развития сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: псориаз, ожирение, коморбидная патология, ИМТ, индекс соотношения окружности талии к росту (ОТ/р)

BODY MASS INDEX AND WAIST CIRCUMFERENCE TO HEIGHT INDEX IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE FORMS OF PSORIASIS AND THEIR RELATIONSHIP TO THE SEVERITY OF DERMATOSIS

**Karnaukhova M.T. (dermatovenerologist),
Kornisheva V.G. (professor), Raznatovsky K.I.
(head of the department), Gulordava M.D.
(head of the clinical department)**

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenerology; Kashkin Research Institute of Medical Mycology), St. Petersburg, Russia

Obesity and psoriasis are global medical and social problems. Obesity is considered as an independent risk factor for the development and aggravation of psoriasis.

The aim of the study was to assess the relationship between anthropometric indicators (body mass index – BMI, waist-to-height ratio index – WHtR) and the severity of psoriasis.

Anthropometric measurements were performed in 60 patients (37 men and 23 women aged 18 to 60 years) with moderate to severe forms of psoriasis. The severity of psoriasis was assessed by the PASI index and the recurrence rate. Statistical analysis was performed using the programs “StatTech” v. 4.9.5, “StatSoft”.

The relationship between obesity and the severity of psoriasis has been revealed. Obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) had significantly higher PASI index values and a higher recurrence rate per year compared with patients with normal weight. The WHtR index is a predictor of the severity of the disease.

A direct relationship was established: the higher the WHtR index (an indicator of abdominal obesity), the more severe the course of psoriasis was (higher PASI) and more frequent relapses occurred. Individuals with a high WHtR index had significantly more concomitant diseases. The WHtR index is a simple and informative marker that makes it possible to identify patients with psoriasis who are at risk of a more severe course of the disease, frequent exacerbations and the development of concomitant diseases.

Key words: psoriasis, obesity, comorbid pathology, BMI, waist-to-height ratio index (WHtR)

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

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – это многофакторное заболевание, в основе которого лежит чрезмерное накопление жировой ткани. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточная масса тела отмечается примерно у 40% взрослого населения планеты, в то время как диагноз «ожирение» установлен у 13% [1-3]. Согласно общепринятой классификации, ожирение диагностируется при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² и подразделяется на три степени: I (30,0-34,9 кг/м²), II (35,0-39,9 кг/м²) и III ($\geq 40,0$ кг/м²). Диапазон ИМТ 18,5-24,9 кг/м² соответствует норме, 25,0-29,9 кг/м² – избыточной массе тела, а значения ниже 18,5 кг/м² свидетельствуют о дефиците массы тела [2, 4]. В настоящее время ожирение рассматривают как слабовыраженное хроническое воспалительное заболевание, которое патогенетически связано с сердечно-сосудистыми патологиями, сахарным диабетом, метаболическим синдромом [5, 6]. Взаимосвязь между псориазом и ожирением на протяжении последних десятилетий находится в центре внимания многих исследователей и врачей [5]. Ожирение представляет собой серьезную проблему не только с точки зрения эстетики, но и в связи с высоким риском наступления инвалидности среди молодежи, а также сокращением продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. [7]. Несмотря на широкую распространенность и доказанную связь с риском заболеваемости и смертности, оценка индекса массы тела (ИМТ) сопряжена с рядом методологических ограничений. Ключевым недостатком является отсутствие информации о количестве и распределении жировой ткани в организме. В частности, ИМТ не позволяет оценить объем висцеральной жировой ткани, локализованной в брюшной полости. Эти показатели могут существенно варьировать у индивидуумов с идентичным ИМТ, что обуславливает различный риск кардио-метаболических заболеваний [4]. Кроме того, интерпретация ИМТ может быть затруднена у лиц с развитой мускулатурой, что приводит к ложному завышению показателя и ошибочной диагностике избыточной массы тела [4]. В связи с указанными ограничениями ИМТ оценка окружности талии (ОТ) считается косвенным маркером висцерального ожирения. Данные исследований с применением методов визуализации, таких как компьютерная томография, подтвердили, что увеличение ОТ в рамках одинаковых показателей ИМТ ассоциировано с ростом объема висцеральной жировой ткани [4, 8]. Особое значение в клинической практике приобретает индекс соотношения окружности талии к росту (ОТ/р). Этот критерий, отражающий объем метаболически активного висцерального жира, является независимым предиктором. Рост индекса ОТ/р ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) на 39% и общей смертности – на 23% [9].

Псориаз – это хроническое аутовоспалительное заболевание кожи, поражающее, по некоторым данным, до 3,4% населения в отдельных регионах. Этот дерматоз характеризуется иммунологическим ответом, в основном вызванным активированными Т-хелперами 1 и 17. Помимо проникновения в поражённые участки кожи, эти клетки также играют ключевую роль в развитии системного воспалительного процесса, взаимодействуя с другими клеточными и гуморальными медиаторами, такими как макрофаги, дендритные и тучные клетки, IL-2, IL-12, IL-23, TNF- α , IFN- γ [10-13]. Псориаз является заболеванием, требующим постоянного наблюдения и терапии, что делает его пожизненной проблемой для пациента [12].

В настоящее время псориаз считается не изолированным поражением кожи, а заболеванием, которое развивается в результате системной воспалительной реакции и может сочетаться с различными коморбидными состояниями [10, 14]. Многочисленные клинические наблюдения и мета-анализы подтверждают устойчивую коморбидность между псориазом и ожирением: у лиц с ожирением отмечается более высокая распространенность и тяжесть течения псориаза, что позволяет рассматривать избыточную массу тела в качестве независимого фактора риска его манифестации [2, 15-19]. В основе патогенетической связи псориаза и ожирения лежит общий персистирующий воспалительный процесс, поддерживаемый повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, -12, -17, -23) и адипокинов, в частности лептина [20]. Хроническое системное воспаление, возникающее при псориазе и ожирении, обуславливает необходимость выделения этих пациентов в отдельную категорию, для ведения которой необходим мультидисциплинарный подход [4].

Цель исследования: оценить взаимосвязь между антропометрическими показателями (индекс массы тела – ИМТ, индекс «окружность талии / рост» – ОТ/р) пациентов и тяжестью течения псориаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 больных псориазом в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – 40 лет), среди которых 37 (62%) мужчин (средний возраст – 40 лет) и 23 (38%) женщины (средний возраст – 38 лет). Пациентам проводили измерение антропометрических показателей: рост (см), вес (кг), окружность талии (ОТ) (см), расчет индекса массы тела (ИМТ) (м²/кг) и индекса соотношения окружности талии к росту (ОТ/р), а также определение глюкозы венозной крови. Тяжесть течения псориаза устанавливали с использованием индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index), основанного на комплексной

оценке трех ключевых клинических проявлений – эритемы, инфильтрации и шелушения, с учетом процента пораженной поверхности в четырех анатомических зонах: голова, туловище, верхние и нижние конечности. Расчет общего индекса PASI представляет собой сумму взвешенных оценок для каждой зоны, где весовые коэффициенты (0,1; 0,3; 0,2 и 0,4 соответственно) отражают их долю в общей площади тела. Для каждой области вычисляли промежуточный индекс по формуле, включающей сумму баллов по симптомам, оценку площади поражения и соответствующий коэффициент. Итоговое значение PASI варьируется от 0 (отсутствие симптомов) до 72 (максимально выраженное поражение), что позволяет классифицировать заболевание как легкое (PASI – <10), средней тяжести (PASI – 10-20) или тяжелое (PASI – >20).

Статистический анализ выполняли с помощью программы «StatTech» v. 4.9.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Многофакторный анализ осуществляли с использованием программы «StatSoft». Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Под наблюдением находились 60 больных псориазом в возрасте от 18 до 60 лет. Медиана индекса PASI в общей выборке составила 20,0 [13,5; 28,5], что соответствует среднетяжелой и тяжелой формам дерматоза. Медиана возраста дебюта заболевания – 22,0 [17,75; 32,0] года. Для выявления взаимосвязи между антропометрическими показателями и тяжестью течения псориаза в зависимости от ИМТ пациенты были разделены на три группы: 1 группу (ИМТ <24,9 кг/м²) составили 24 (40%) человека с нормальной массой тела; 2 группу (ИМТ 25-29,9 кг/м²) – 19 (31,6%) больных с избыточной массой тела; 3 группу (ИМТ ≥30 кг/м²) – 17 (28,4%) пациентов с ожирением. При анализе тяжести течения псориаза в зависимости от показателей ИМТ у лиц 3 группы наблюдали более тяжелое течение псориаза: индекс PASI (Me=27,00) был достоверно выше, чем у больных 1 группы (Me=14,50; $p=0,007$). Частота рецидивов дерматоза в год у пациентов с ожирением была выше (Me=3,00), чем у лиц с нормальной массой тела (Me=2,00; $p=0,007$). Проанализировали влияние еженедельных занятий физкультурой, фитнесом на ИМТ: в 1 и во 2 группах такие пациенты составили 37,5% и 26,3% соответственно ($p=0,013$ и $p=0,045$); в 3 группе они отсутствовали.

Для проведения анализа влияния висцерального ожирения на тяжесть течения псориаза пациенты были разделены на три группы: 1 группа – 18 (30%) человек с индексом ОТ/р <0,5 (норма); 2 группа – 23 (38,3%) пациента с индексом ОТ/р от 0,5 до 0,59 и повышенным риском висцерального ожирения, 3 группа – 19 (31,7%) больных с индексом ОТ/р > 0,6, имевших

высокий риск висцерального ожирения [22]. Для решения вопроса о возможности использования индекса ОТ/р как предиктора тяжести течения псориаза изучена взаимосвязь между индексом ОТ/р и следующими показателями: тяжестью течения псориаза (PASI), частотой рецидивов псориаза в год, количеством сопутствующих заболеваний, а также уровнем глюкозы венозной крови.

Анализ половых различий показал, что окружность талии (ОТ) была достоверно больше у мужчин (Me=90,00), чем у женщин (Me=78,00; $p=0,019$). Значимых различий по ИМТ и индексу ОТ/р между полами не отмечено. Статистически значимых различий между уровнем глюкозы в венозной крови и индексом ОТ/р не обнаружено ($p=0,060$). Выявили соответствующие различия в показателях индекса PASI между группами, сформированными на основе значений индекса ОТ/р ($p < 0,001$ по критерию Краскела–Уоллиса). 1 группу составили 18 (30%) человек с нормальными показателями индекса (ОТ/р <0,5): Me=12,00 (Q₁–Q₃: 10,00–18,75); 2 группу – 23 (38,3%) пациента с индексом ОТ/р от 0,5 до 0,59, имевших повышенный риск висцерального ожирения: Me=19,00 (Q₁–Q₃: 14,50–37,50); 3 группу – 19 (31,7%) больных с высоким риском висцерального ожирения и индексом ОТ/р >0,6: Me=28,00 (Q₁–Q₃: 21,00–30,00). При попарных сравнениях наблюдали статистически значимые различия между всеми группами ($p \leq 0,004$). С увеличением индекса ОТ/р значения PASI достоверно возрастали (Рис.1, 2), что согласуется с данными Duarte G.V. [23]. Таким образом, выявлена прямая зависимость между индексом ОТ/р и индексом PASI у обследованных пациентов.

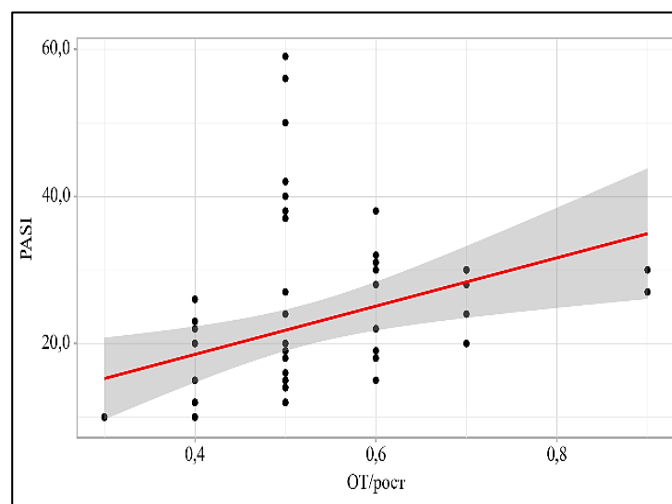


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость индекса PASI от индекса ОТ/р.

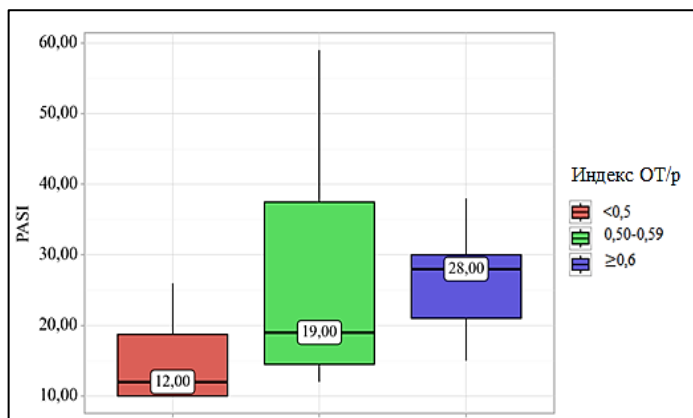


Рис. 2. Взаимосвязь тяжести псориаза (PASI) и индекса ОТ/р.

При анализе частоты рецидивов псориаза в год в зависимости от индекса ОТ/р установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Рис. 3). Для лиц 1 группы чаще был характерен один рецидив псориаза в год ($Me = 1,00$ (1,00-2,00)). У пациентов 2 группы, имевших повышенный риск висцерального ожирения, псориаз рецидивировал 2 раза в год ($Me = 2,00$ (2,00-2,00)). У больных 3 группы с высоким риском висцерального ожирения была наибольшая частота рецидивов дерматоза в год ($Me = 3,00$ (2,00-3,00)). Все попарные сравнения были значимы ($p \leq 0,035$).

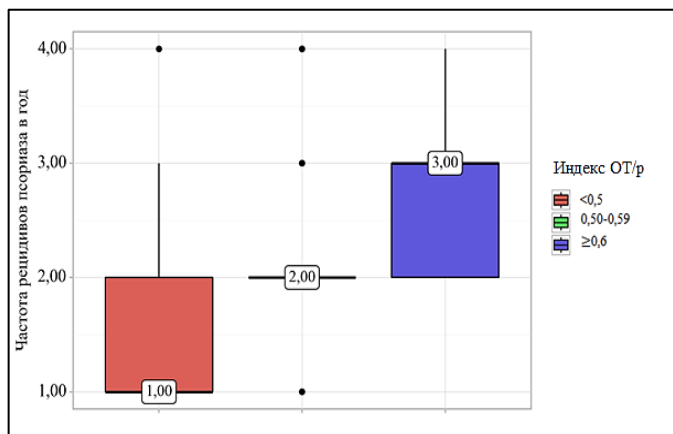


Рис. 3. Зависимость частоты рецидивов псориаза в год от индекса ОТ/р.

При анализе влияния индекса ОТ/р на наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с псориазом выявлена статистическая зависимость ($p = 0,004$) (Рис.4). Наибольшее количество сопутствующих заболеваний зафиксировано у больных 3 группы с высоким риском висцерального ожирения ($p < 0,01$).

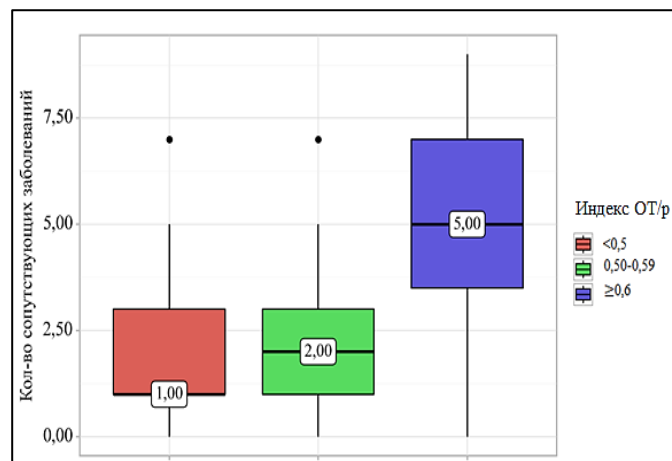


Рис. 4. Зависимость количества сопутствующих заболеваний от индекса ОТ/р.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о псориазе как о системном воспалительном заболевании, тесно связанном с метаболическими нарушениями. Выявлена прямая зависимость между увеличением индекса ОТ/р и тяжестью псориаза (PASI). Пациенты с высоким риском висцерального ожирения ($OT/p > 0,6$) имели достоверно более высокие медианные значения PASI ($Me = 28,00$) по сравнению с группой с нормальным значением индекса ($Me = 12,00$). Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что абдоминальное ожирение, оцениваемое по индексу ОТ/р, является более чувствительным маркером тяжести кожного процесса, чем общее ожирение, оцениваемое по ИМТ. Этот вывод подтверждается результатами попарных сравнений, где значимые различия по PASI наблюдались между всеми тремя группами, сформированными по индексу ОТ/р. Наши результаты согласуются с данными Duarte G.V. и соавторов, которые также выявили корреляцию между абдоминальным ожирением и увеличением PASI [23]. Патогенетической основой этой связи, вероятно, является активная секреция адипокинов (таких как лептин и адипонектин) и провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) висцеральной жировой ткани, что создает состояние хронического системного воспаления, усугубляющего течение псориаза [23]. Кроме того, индекс ОТ/р продемонстрировал существенную связь с частотой рецидивов псориаза в год. Пациенты из группы с наивысшим индексом ОТ/р имели в среднем 3 обострения в год, в то время как в группе с нормальным значением индекса этот показатель составлял 1. Это указывает на то, что абдоминальное ожирение может быть не только фактором, отягчающим текущее состояние, но и предиктором более частых обострений, что имеет важное значение для долгосрочного ведения пациентов и разработки профилакти-

тических стратегий. Также была выявлена статистически значимая положительная корреляция между индексом ОТ/р и количеством сопутствующих заболеваний. Данный факт подтверждает общепризнанную концепцию о том, что псориаз, особенно его тяжелые формы, ассоциирован с такими коморбидными состояниями, как кардио-метаболические нарушения, включая инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, артериальную гипертензию, ожирение. При этом висцеральное ожирение является их ключевым связующим звеном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают современные представления о псориазе, не просто как об изолированном кожном заболевании, а как о дерматозе, развивающемся в результате системной воспалительной реакции, тесно сопряженной с метаболическим статусом пациента. В нашей работе была подтверждена ключевая роль висцерального ожирения как одного из значимых факторов, определяющих тяжесть и характер течения псориаза. Полученные данные доказывают, что избыточная масса

тела, индекс ОТ/р и абдоминальное ожирение ассоциированы с более тяжелым течением псориаза, характеризующимся высокой активностью заболевания по шкале PASI, повышенной частотой рецидивов. Одним из важных результатов нашего исследования стало выявление статистически значимой корреляции между индексом ОТ/р и количеством сопутствующих заболеваний, что подтверждает общепризнанную концепцию коморбидности псориаза, при которой его тяжелые формы ассоциированы с кардиометаболическими нарушениями, и именно висцеральное ожирение служит ключевым звеном патогенетического процесса, объединяющего эти состояния.

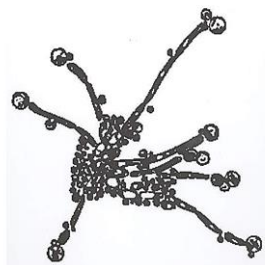
Индекс ОТ/р является информативным, доступным и клинически значимым маркером, связанным с более тяжелым, часто рецидивирующим течением псориаза. Полученные данные подчеркивают необходимость включения в алгоритм ведения этой категории пациентов обязательной оценки антропометрических показателей и рекомендаций по увеличению физической активности. Для уточнения прогностической роли антропометрических параметров необходимы дальнейшие проспективные исследования на более крупных выборках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guo Z., Yang Y., Liao Y., et al. Emerging roles of adipose tissue in the pathogenesis of psoriasis and atopic dermatitis in obesity. *JID Innov.* 2021; 2 (1): 100064. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100064.
2. Владимирова И.С., Круглова Л.С. Псориаз и ожирение. Долгосрочная эффективность ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба: данные реальной клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (12): 38-48. [Vladimirova I.S., Kruglova L.S. Psoriasis and Obesity. Long-Term Efficacy of the IL-23 Inhibitor Guselkumab: Data from Real-Life Clinical Practice. *Effective pharmacotherapy.* 2025; 21 (12): 38-48. (In Russ.)]. doi:10.33978/2307-3586-2025-21-12-38-48
3. Pan X.-F., Wang L., Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 373-392. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00045-0
4. Миклишанская С.В., Мазур Н.А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (2): 125-131. [Miklishanskaya S.V., Mazur N.A. Types of obesity and their impact on long-term outcomes in patients with cardiovascular disease. *Obesity and metabolism.* 2021; 18 (2): 125-131. (In Russ.)]. doi.org/10.14341/omet12367
5. Orloff J., Kaminetsky J., Aziz M. Psoriasis and obesity: a review of the current literature. *SKIN J. Cutan. Med.* 2018; 2: 364-379. doi: 10.25251/skin.2.6.4
6. Barros G., Duran P., Vera I., Bermúdez V. Exploring the links between obesity and psoriasis: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (14): 7499. doi: 10.3390/ijms23147499
7. Данильчик А.М., Кармазина К.А., Денисенко А.Ю. Влияние ожирения на течение псориаза. Современные достижения молодых ученых в медицине. Сборник материалов IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Гродно, 2022: 82-84. [Danilchik A.M., Karmazina K.A., Denisenko A.Y. The effect of obesity on the course of psoriasis. Modern achievements of young scientists in medicine. Collection of materials of the IX Republican Scientific and practical conference with international participation. Grodno, 2022: 82-84. (In Russ.)].
8. Ko S.-H., Chi C.-C., Yeh M.-L., et al. Lifestyle changes for treating psoriasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 7: 1-68. doi: 10.1002/14651858.CD011972.pub2
9. Neeland I.J., Ross R., Despres J.P., et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 715-725. doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1
10. Моисеева М.В., Викторова И.А., Уралбаева Д.Б., Адырбаев А.М. Критерий «талия/рост» и индекс атерогенности: параллели или перекрест при сердечно-сосудистых заболеваниях? *РМЖ.* 2025; 5: 13-16. [Moiseeva M.V., Viktorova I.A., Uralbaeva D.B., Adyrbaev A.M. The "waist/height" criterion and the atheism index: parallels or intersections in cardiovascular diseases? *RMJ.* 2025; 5: 13-16. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2225-2282-2025-5-3

11. Wu J.J., Kavanaugh A., Lebwohl M.G., et al. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 36 (6): 797-806. doi: 10.1111/jdv.18044
12. Alotaibi H.A. Effects of weight loss on psoriasis: a review of clinical trials. *Cureus.* 2018; 10: e3491. doi: 10.7759/cureus.3491
13. Аликбаев Т.З., Фролова Е.В., Гулордава М.Д. и др. Современные представления о патогенезе, клиники и течении тяжелого псориаза. *Проблемы медицинской микологии.* 2021; 23 (4): 9-16. [Alikbaev T.Z., Frolova E.V., Gulordava M.D., et al. Modern ideas about the pathogenesis, clinic and treatment of severe psoriasis. *Problems in Medical Mycology.* 2021; 23 (4): 9-16. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1999-6780-2021-4-9-16
14. Jensen P., Christensen R., Zachariae C., et al. Long-term effects of weight reduction on the severity of psoriasis in a cohort derived from a randomized trial: A prospective observational follow-up study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 104: 259-265. doi: 10.3945/ajcn.115.125849
15. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В. и др. Псориаз. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2022. [Kruglova L.S., Bakulev A.L., Korotaeva T.V. and others. *Psoriasis.* Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)].
16. Баткаева Н.В., Олисова О.Ю., Баткаев Э.А. Персонализированный подход к терапии больных псориазом с учетом коморбидной патологии. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2024; 9 (147). [Batkaeva N.V. Olishova O.Yu., Batkaev E.A. Personalized approach to therapy of patients with psoriasis taking into account comorbid pathology. *International Scientific Research Journal.* 2024; 9 (147). (In Russ.)]. doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.4
17. Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В. и др. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы. Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (4): 369-374. [Ufimtseva M.A., Popov A.A., Fedotova L.V., et al. Psoriasis and metabolic syndrome: a review. *Obesity and metabolism.* 2020; 17 (4): 369-374. (In Russ.)]. doi.org/10.14341/omet12517
18. Павлова Т.Г., Матусевич С.Л., Шибанова Н.Ю. Анализ влияния антропометрических показателей на особенности клинического течения псориаза. *Медицинская наука и образование Урала.* 2013; 1: 46-48. [Pavlova T.G., Matusevich S.L., Shibanova N.Yu. Analysis of the influence of anthropometric indicators on the clinical course of psoriasis. *Medical science and education of the Urals.* 2013; 1: 46-48. (In Russ.)].
19. Jensen P., Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology.* 2016; 232: 633-9. doi:10.1159/000455840
20. Lambadiari V., Katsimbri P., Kountouri A., et al. The effect of a ketogenic diet versus mediterranean diet on clinical and biochemical markers of inflammation in patients with obesity and psoriatic arthritis: a randomized crossover trial. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2475. doi: 10.3390/ijms25052475
21. «Ожирение: выявление и классификация избыточного веса и ожирения (обновление) Рекомендации 1.2.25 и 1.2.26». Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE). 2022. ["Obesity: Identification and classification of overweight and obesity (update) Recommendations 1.2.25 and 1.2.26." National Institute of Health and Care Excellence (NICE). 2022. (In Russ.)].
22. Duarte G.V., Silva L.P. Correlation between psoriasis' severity and waist-to-height ratio. *An. Bras. Dermatol.* 2014; 89 (5): 846-7. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142854

Поступила в редакцию журнала 19.12.25
Принята к печати 20.02.26



Для цитирования: Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кочнева Н.А. Микромикеты и нозокомиальные инфекции у паллиативных пациентов детского реанимационного отделения. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1): 67-72. doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-67-72

For citation: Boronina L.G., Samatova E.V., Kochneva N.A. Micromycetes and nosocomial infections in palliative patients of the children's intensive care unit. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 67-72. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-67-72

МИКРОМИЦЕТЫ И НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО РЕАНИМАЦИОННОГО ОТДЕЛЕНИЯ

^{1,2}Боронина Л.Г. (профессор кафедры)*,
²Саматова Е.В. (медицинский микробиолог),
²Кочнева Н.А. (начальник отдела лабораторной диагностики, медицинский микробиолог)

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

В статье представлены результаты микробиологического исследования 426 образцов биологического материала (моча, кровь, дистальный конец центрального венозного катетера) от 226 паллиативных пациентов в возрасте от трех месяцев до 14 лет, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» г. Екатеринбурга в период 2023-2024 гг. Микромикеты были выделены из трахеобронхиального аспирата и мочи, преимущественно *Candida albicans* – 3,7% и 8,9% соответственно. Частота обнаружения грибов не-*albicans* видов *Candida* была больше в 2023 г. В настоящее время чувствительность к большинству применяемых антимикотиков остается на высоком уровне, случаи инвазивных микозов не выявлены.

Ключевые слова: микромикеты, паллиативные пациенты, дети, отделение анестезиологии и реанимации

MICROMYCETES AND NOSOCOMIAL INFECTIONS IN PALLIATIVE PATIENTS OF THE CHILDREN'S INTENSIVE CARE UNIT

^{1,2}Boronina L.G. (professor of the department),
²Samatova E.V. (medical microbiologist),
²Kochneva N.A. (head of the laboratory diagnostics department, medical microbiologist)

¹Urals State Medical University (Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics; ²Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

The article presents the results of a microbiological study of 426 samples of biological material (urine, blood, distal end of the central venous catheter) from 226 palliative patients aged three months to 14 years who were in the Anesthesiology and Intensive Care Unit at the Regional Children's Clinical Hospital of Yekaterinburg in the period 2023-2024. Micromycetes were isolated tracheobronchial aspirate and urine, mainly *Candida albicans* – 3,7% and 8,9%, respectively. The frequency of occurrence of non-*albicans* fungi of *Candida* species was higher in 2023. Currently, sensitivity to most of the used antimycotics remains at a high level, and no cases of invasive mycoses have been identified.

Key words: micromycetes, palliative patients, children, intensive care unit

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что микромикеты могут вызывать микозы различной локализации и миогенную сенсibilизацию. Пациенты, находящиеся на паллиативном лечении, принимают различные антимикробные препараты и по показаниям поступают в стационар, в том числе в реанимационные отделения. Всеобъемлющая помощь неизлечимо больным гражданам, включающая медицинские вмешательства, уход, а также предоставление социальных услуг, мер социальной защиты (поддержки), называется паллиа-

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

тивной помощью [1, 2]. При этом в последние годы повсеместно увеличивается количество инвазивных микозов, связанных с оказанием медицинской помощи, в лечебных организациях стационарного типа различного профиля, достигая в некоторых отделениях до 30% от общей структуры заболеваемости. Данный факт напрямую влияет на летальность, обусловленную микозами, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии [3].

Основной задачей оказания медицинской помощи больному становится обеспечение, насколько это возможно, качества жизни, достойного человека на его завершающем этапе [4, 5]. Для решения этой задачи у паллиативных пациентов необходима своевременная микробиологическая диагностика инфекций, обусловленных преимущественно условно-патогенными микроорганизмами, в том числе микромицетами.

В связи с тем, что паллиативные пациенты из-за своего основного заболевания могут часто бывать в различных медицинских учреждениях, получать продолжительную антибактериальную терапию, а также в большинстве случаев иммунокомпрометированы, у них возрастает риск развития инфекций, обусловленных микромицетами. Ведущей грибковой инфекцией в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии является инвазивный кандидоз [6]. Структура микотических инфекций широко различается в различных странах, регионах, в лечебных учреждениях различного профиля, так как зависит от контингента больных, методов лечения и профилактики.

Противогрибковая терапия, как правило, назначается в начале эмпирически. Ее проведение на основании результатов микробиологического исследования, являющееся «золотым стандартом», часто требует отсрочки на 48-72 часа в связи с разной скоростью роста культур в зависимости от вида или микробной нагрузки, а также с низкой чувствительностью методики в целом (30-50%) [7, 8]. Все это делает локальный мониторинг видового состава и резистентности грибов рода *Candida* таким же актуальным, как мониторинг за резистентностью бактерий к антимикробным препаратам.

Учитывая вышеизложенное, у паллиативных пациентов необходимо осуществлять своевременную микробиологическую диагностику инфекций, вызванных как бактериями, так и микромицетами, для актуального установления видового спектра патогенов, оценки их уровня резистентности, что позволит адекватно корректировать проводимую терапию.

Цель исследования: проанализировать частоту выделения микромицетов у паллиативных пациентов в детском реанимационном отделении за двухлетний период, оценить динамику видового состава и чувствительность *in vitro* к антимикотикам дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировали результаты микробиологических исследований, позволяющих детектировать возбудителей в клиническом материале, полученном от паллиативных пациентов, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» с диагнозами: отек головного мозга, острое поражение центральной нервной системы, последние стадии различных онкологических заболеваний, двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения.

За период с первого января 2023 г. по 31 декабря 2024 г. в лабораторию клинической микробиологии поступило на исследование 426 образцов биологического материала от 226 пациентов в возрасте от трех месяцев до 14 лет. Изучены следующие виды клинического материала: трахеобронхиальный аспират (в 2023 г. – n=107, в 2024 г. – n=118), моча (в 2023 г. – n=84, в 2024 г. – n=60), кровь (в 2023 г. – n=21, в 2024 г. – n=20), центральный венозный катетер (в 2023 г. – n=8, в 2024 г. – n=8).

Взятие и доставку образцов биоматериала для микробиологического исследования проводили с использованием стерильной одноразовой ёмкости согласно действующей нормативной документации [9].

Посев аспирата из эндотрахеальной трубки осуществляли ручным полуколичественным методом на питательные среды: Эндо, желточно-солевой, кровяно-сывороточный, шоколадный агар (последний помещали в капнофильную атмосферу, обогащённую 5% CO₂), агар Сабуро. Посевы инкубировали 24-48 час. при +37 °С в аэробных условиях и в CO₂-инкубаторе с ежедневным просмотром. Посев мочи выполняли по методу Айзенберга на 5% кровяной агар, посевы инкубировали 24-48 час. при +37 °С в аэробных условиях с ежедневным просмотром [10]. В связи с тем, что мочу собирали одноразовым катетером, диагностически значимым принимали обнаружение условно-патогенных микроорганизмов в 10² КОЕ/мл.

Сбор крови производили у постели больного в специальные коммерческие флаконы до начала применения 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, содержимого плевральной полости, использовали системы для гемокультур «Signal» («Oxoid», Великобритания), флаконы для автоматического анализатора гемокультур «BACTEC™FX» («Becton Dickinson», США), флаконы для автоматического анализатора гемокультур «BacT/ALERT 3D Select» («BioMerieux», Франция), для визуального учета – бульон с сердечно-мозговым экстрактом с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом («Condalab», Испания). Флаконы

выбирали по их наличию в лаборатории. При исследовании крови, содержимого плевральной полости количественный учет не проводили, так как это в норме стерильные локусы, и диагностическое значение имеет сам факт роста микроорганизма.

Посевы из центрального венозного катетера (ЦВК) осуществляли полуколичественным методом по Маки D. на кровяно-сывороточный агар (инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ 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) [11]. Катетер считали колонизированным при обнаружении условно-патогенных микроорганизмов в ≥ 15 КОЕ/катетер.

Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов выполняли с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных, ферментативных свойств по общепринятым методам с применением MALDI-ToF масс-спектрометра «Autof MS 1000» («Autobio Diagnostics Co.», КНР).

Чувствительность дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам тестировали на плашках «Sensititer™ YeastOne» («YO10, Thermo scientific», Великобритания).

Оценку чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам проводили согласно клиническим рекомендация [12, 13].

Для ввода, статистической и аналитической обработки данных использовали компьютерную систему микробиологического мониторинга «Микроб-2», «Microsoft Excel 2010», лабораторную информационную систему «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

Во всех биосубстратах, поступивших на исследование в лабораторию клинической микробиологии, обнаружили положительный рост. Видовой спектр микробиоты, выделенной из соответствующего клинического материала от паллиативных пациентов, представлен в таблицах 1-3.

Таблица 1

Частота обнаружения условно-патогенных микроорганизмов при культуральном исследовании аспирата из эндотрахеальной трубки

Виды микроорганизмов	2023 год		2024 год	
	Число изолятов	%	Число изолятов	%
НФГОБ*, в том числе:	83	54,9	90	51,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39	25,8	30	17,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	21	13,9	37	21,2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14	9,3	10	5,7
<i>Burkholderia cepacia, cenocepacia</i>	5	3,3	7	4
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	3	2	2	1,2
<i>Acinetobacter pittii</i>	1	0,6	2	1,2
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	-	-	2	1,2
порядок <i>Enterobacterales</i> , в том числе:	49	32,5	61	35,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	18,6	29	16,7
<i>Serratia marcescens</i>	13	8,6	20	11,5
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2,1	1	0,6
<i>Escherichia coli</i>	2	1,3	5	2,8
<i>Ralstonia insidiosa</i>	2	1,3	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,6	1	0,6
<i>Enterobacter hormaechei</i>	-	-	3	1,7
<i>Enterobacter asburiae, cloacae</i>	-	-	2	1,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	6	21	12
Микромицеты, в том числе:	10	6,6	2	1,2
<i>Candida albicans</i>	7	4,7	1	0,6
<i>Candida tropicalis</i>	2	1,3	-	-
<i>Candida dubliniensis</i>	1	0,6	-	-
<i>Candida inconspicua</i>	-	-	1	0,6
Всего	151	100	174	100

Примечание: *НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Среди условно-патогенных микроорганизмов у паллиативных пациентов в аспирате из эндотрахеальной трубки за анализируемый период наблюдали схожие результаты. На первом месте были представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ), где лидировали *Pseudomonas aeruginosa* и *Stenotrophomonas maltophilia*, которые лишь менялись местами. Доля *P. aeruginosa* достоверно снизилась в 2024 г., а *S. maltophilia* – увеличилась ($p=0,05$). Второе место принадлежало представителям порядка *Enterobacterales*, где из года в год превалировала *Klebsiella pneumoniae*. Микромицеты в 2023 г. занимали третье место, их спектр был более разнообразен. В 2024 г. отмечали достоверное снижение выявления микромицетов ($p=0,009$). Не-*albicans* виды *Candida* обнаруживали чаще в 2023 г.

Таблица 2

Частота обнаружения условно-патогенных микроорганизмов при культуральном исследовании мочи

Виды микроорганизмов	2023 год		2024 год	
	Число изолятов	%	Число изолятов	%
Порядок <i>Enterobacterales</i> , в том числе:	42	43,9	49	67,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	28,2	26	35,6
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	5	6,8
<i>Proteus mirabilis</i>	7	7,3	4	5,4
<i>Escherichia coli</i>	8	8,4	11	15,1
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	1	1,4
<i>Morganella morganii</i>	-	-	1	1,4
<i>Enterobacter cobei</i>	-	-	1	1,4
Энтерококки, в том числе:	25	26	12	16,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	16	16,7	9	12,3
<i>Enterococcus faecium</i>	9	9,3	3	4,1
Микромицеты, в том числе:	21	21,7	7	9,4
<i>Candida albicans</i>	10	10,4	5	6,6
<i>Candidozyma auris</i>	4	4,2	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	3	3,1	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2,1	1	1,4
<i>Nakaseomyces glabrata</i>	2	2,1	-	-
<i>Candida inconspicua</i>	-	-	1	1,4
НФГОБ, в том числе:	8	8,4	3	4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4,2	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2,1	2	3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2,1	-	-
<i>Burkholderia cepacia</i> , <i>cepacia</i>	-	-	1	1,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	2	2,7
Всего	96	100	73	100

Среди условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из мочи паллиативных пациентов, преобладали представители порядка *Enterobacterales*. безусловным лидером из года в год была *K. pneumoniae*. Вторыми по частоте встречаемости были энтерококки. Третье место занимали микромицеты. При этом по сравнению с 2023 г. в 2024 г. их число достоверно снизилось ($p=0,03$) и уменьшилось видовое разнообразие. Не-*albicans* виды *Candida* в 2023 г. выделяли чаще из мочи и аспирата.

Таблица 3

Частота обнаружения условно-патогенных микроорганизмов при культуральном исследовании крови и катетера

Виды микроорганизмов	2023 год				2024 год			
	кровь		катетер		кровь		катетер	
	п*	%	п	%	п	%	п	%
Коагулазо-отрицательные стафилококки, из них:	11	45,8	3	33,4	11	64,7	5	62,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	29,2	2	22,2	6	35,3	3	37,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	8,3	1	11,1	1	5,9	1	12,5
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	8,3	-	-	4	23,5	1	12,5
порядок <i>Enterobacterales</i> , в том числе:	4	16,7	2	22,2	4	23,5	3	37,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	16,7	2	22,2	3	17,6	3	37,5
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	1	5,9	-	-
НФГОБ, в том числе:	2	8,3	2	22,2	1	5,9	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4,1	1	11,1	-	-	-	-
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	1	4,2	-	-	-	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	-	-	1	5,9	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	1	11,1	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	12,5	2	22,2	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	16,7	-	-	-	-	-	-
<i>Mycobacterium abscessus</i>	-	-	-	-	1	5,9	-	-
Всего	24	100	9	100	17	100	8	100

Примечание. *п-число изолятов.

Среди условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из крови паллиативных пациентов, представители порядка *Enterobacterales* занимали второе место с преобладанием из года в год *K. pneumoniae*. Выделение из крови и катетера коагулазо-отрицательных стафилококков расценивали как колонизацию катетера и контаминацию при взятии крови. Микромицеты в крови не выявлены.

При культуральном исследовании катетеров по частоте встречаемости *K. pneumoniae* была на втором месте: 2 случая в 2023 г. и 3 случая в 2024 г., когда ее обнаруживали в крови, взятой из интактной вены, и с ЦВК, забранного параллельно, то есть имела место доказанная катетер-ассоциированная инфекция кровотока. В материале из ЦВК микромицеты не найдены.

Роста грибов в крови не получено, ни у одного из пациентов не был установлен диагноз «фунгемия». Определение маннанового антигена и антител к маннану, а также галактоманнана не проводили в связи с отсутствием показаний.

Все микромицеты, выделенные из мочи и аспирата эндотрахеальной трубки, были в монокультуре. Лидировал вид *Candida albicans*: 3,7% – из аспирата эндотрахеальной трубки и 8,9% – из мочи. Однако обращает на себя внимание увеличение доли не-*albicans* видов *Candida* в 2023 г. Данный факт, вероятно, является отсроченным последствием пандемии COVID-19 и связан с проводимой массивной антимикробной терапией, применением глюкокортикостероидов и развитием иммуносупрессии у пациентов, что создает селективное давление в пользу более резистентных видов дрожжевых грибов.

В соответствии с критериями интерпретации результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам (пограничные значения МПК) и с нормативной документацией [12], к антимикотикам протестировано 34 штамма, включающие *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *Nakaseomyces glabratus* (ранее – *Candida glabrata*). Все 34 штамма (100%) *Candida* sp. были чувствительны к амфотерицину В. 1 штамм *C. tropicalis*, выделенный из мочи, был резистентен к азолам (флуконазол, вориконазол, итраконазол), 3 штамма *C. albicans* – к флуконазолу.

Согласно Российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», нет разработанных критериев для оценки чувствительности *Candidozyma auris* (ранее – *Candida auris*) к противогрибковым лекарственным средствам как для диско-диффузионного метода, так и для определения минимальной подавляющей концентрации (МПК). В Российских рекомендациях при использовании невидоспецифических пограничных значений для *Candida* sp. есть данные только для флуконазола, для остальных антимикотиков стоит обозначения «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. МПК к *C. auris* (n=4) составило: анидулафунгин – 0,25 мкг/мл, амфотерицин В – 0,25 мкг/мл, микафунгин – 0,25 мкг/мл, каспофунгин – 0,25 мкг/мл, позаконазол – 8 мкг/мл, вориконазол – 8 мкг/мл, итраконазол – 8 мкг/мл, флуконазол – 128 мкг/мл.

С эпидемиологической точки зрения, при поступлении в реанимационные отделения паллиативных пациентов необходимо учитывать частую колонизацию различных локусов таких больных полирезистентными бактериями и микромицетами, в том числе *C. auris*.

ВЫВОДЫ

По данным нашего локального мониторинга, лидирующим видом среди микромицетов был *C. albicans*. Частота его обнаружения из аспирата эндотрахеальной трубки составила 3,7%, из мочи – 8,9%. Чувствительность к большинству применяемых антимикотиков оставалась на высоком уровне.

При значительной частоте колонизации различными микроорганизмами случаев инвазивных инфекций не зарегистрировано, а выделение коагулазонегативных стафилококков из крови расценено как контаминация или колонизация катетера, что подчеркивает важность разграничения колонизации и инфекции у паллиативных пациентов. Выявление *C. auris* в моче у четырех больных и повсеместное обнаружение полирезистентной *K. pneumoniae* является серьезным эпидемиологическим сигналом, указывающим на высокий риск нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации. Это диктует необходимость рассматривать паллиативных пациентов как потенциальный резервуар резистентных штаммов и внедрять усиленные меры инфекционного контроля при их поступлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Федеральный закон* от 6 марта 2019 г. № 18-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи». Российская газета. (52). 11.03.2019. [Federal Law of March 6, 2019 №18-FZ "On Amendments to the Federal Law "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation" Regarding the Provision of Palliative Medical Care." Rossiyskaya Gazeta. (52). March 11, 2019. (In Russ)].
2. *Приказ Министерства здравоохранения РФ* и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. N 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья». Российская газета. (140). 01.07.2019. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated May 31, 2019 №345n/372n "On approval of the Regulation on the organization of palliative medical care, including the procedure for interaction between medical organizations, social service organizations and public associations, and other non-profit organizations operating in the field of health care". Rossiyskaya Gazeta. (140). July 1, 2019. (In Russ)].

3. Тупи́кова Д.С., Березин И.И., Жестков А.В. и др. Оценка качественного состава микромицет в воздухе помещений медицинских организаций стационарного типа. Гигиена и санитария. 2021; 100 (4): 313-317. [Tupikova D.S., Berezin I.I., Zhestkov A.V. and other. Assessment of the qualitative composition of micromycetes in the air of inpatient healthcare facilities. Hygiene and Sanitation. 2021; 100 (4): 313-317. (In Russ)]. doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-4-313-317
4. Коломийченко М.Е. Медико-социальный портрет пациента, нуждающегося в паллиативной помощи. Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2020; 1: 58-63. [Kolomijchenko M.E. Medical and social portrait of a patient in need of palliative care. Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. 2020; 1: 58-63. (In Russ)]. doi.org/10.25742/NRIPH.2020.01.0010
5. Полевиченко Е.В., Бокерия Е.Л., Суханова Е.И. Паллиативная медицинская помощь в перинатальном и неонатальном периодах: ресурсы и принципы организации. М.: Проспект, 2022; 58 с. [Polevichenko E.V., Bokerija E.L., Suhanova E.I. Palliative care in the perinatal and neonatal periods: resources and organizational principles. Moscow: Prospect, 2022; 58 p. (In Russ)].
6. Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Шадринова О.В. и др. Инвазивные микозы в отделениях реанимации и интенсивной терапии (анализ данных регистров и обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 3-21. [Hostelidi S.N., Kozlova O.P., Shadrivova O.V. and other. Invasive mycoses in intensive care units (registry data analysis and literature review). Problems of Medical Mycology. 2024; 26 (1): 3-21. (In Russ)]. doi.org/10.24412/1999-6780-2024-1-3-21
7. Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю. Мониторинг грибковых инфекций в ОРИТ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (1): 22-30. [Beloborodova N.V., Vostrikova T.Ju. Monitoring of fungal infections in the intensive care unit. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2009; 11 (1): 22-30. (In Russ)].
8. Веселов А.В. Оценка риска инвазивного кандидоза у пациентов в ОРИТ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (4): 296-302. [Veselov A.V. Risk assessment of invasive candidiasis in intensive care unit (ICU) patients. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017; 19 (4): 296-302. (In Russ)].
9. 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)].
10. *Essential procedures* for clinical microbiology. Editor in chief H.D. Isenberg. Washington, D.C.: ASM PRESS; 1998; 60 p.
11. Бережанский Б.В., Жевнерев А.А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 8 (2): 130-44. [Berezhanskij B.V., Zhevnerov A.A. Catheter-associated bloodstream infections. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2006; 8 (2): 130-44. (In Russ)].
12. *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)].
13. *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)].

Поступила в редакцию журнала 23.12.25

Принята к печати 06.03.26



Для цитирования: Прокопьев В.В. Содержание β -1,3-глюканов как фактор вирулентности: сравнительный анализ клеточной стенки дрожжей – комменсалов кишечника человека. Проблемы медицинской микологии. 2026; 28 (1):73-80. doi:10.24412/1999-6780-2026-1-73-80

For citation: Prokopiev V.V. β -1,3-glucan content as a virulence factor: a comparative analysis of the cell wall of human gut commensal yeasts. Problems in Medical Mycology. 2026; 28 (1): 73-80. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2026-1-73-80

СОДЕРЖАНИЕ β -1,3-ГЛЮКАНОВ КАК ФАКТОР ВИРУЛЕНТНОСТИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ДРОЖЖЕЙ – КОММЕНСАЛОВ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА

Прокопьев В.В. (доцент; врач-медицинский микробиолог)*

Алтайский государственный медицинский университет (кафедра медицинской микробиологии); ООО КДЛ «Здоровье», Барнаул, Россия

Проведён сравнительный анализ содержания β -1,3-глюканов в клеточной стенке 85 штаммов дрожжей 11 видов, выделенных из фекалий человека. Количественную оценку осуществляли спектрофотометрически по связыванию красителя Конго красного с клетками в стационарной фазе роста с использованием композитного показателя и калибровкой относительно данных для *Candida albicans*. Установлены значительные межвидовые различия. Наибольшие относительные показатели выявлены у *Pichia kluyveri* (85,7%), *P. cactophila* (73,2%) и *P. manshurica* (68,9%). У *C. albicans* содержание составило 67,5%. Наименьшие значения отмечены у *Pichia fermentans* (45,1%) и *Wickerhamiella pararugosa* (41,3%). Ориентировочное абсолютное содержание варьировало от 28,1% – у *W. pararugosa* до 58,4% – у *P. kluyveri*. Содержание β -1,3-глюканов является видоспецифичным признаком. Высокие показатели у условно-патогенного *C. albicans* и ряда видов *Pichia* могут быть связаны с устойчивостью к стрессу и патогенным потенциалом, что определяет перспективы изучения роли клеточной стенки при взаимодействии с хозяином.

Ключевые слова: β -1,3-глюканы, Конго красный, клеточная стенка грибов, дрожжи кишечника

β -1,3-GLUCAN CONTENT AS A VIRULENCE FACTOR: A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CELL WALL OF HUMAN GUT COMMENSAL YEASTS

Prokopiev V.V. (associate professor; medical microbiologist)

Altai State Medical University (Department Medical Microbiology); KDL "Zdorovie", Barnaul, Russia

*A comparative analysis of the content of β -1,3-glucans in the cell wall of 85 yeast strains of 11 species isolated from human feces was performed. Quantitative assessment was carried out spectrophotometrically by measuring the binding of Congo red dye to cells in the stationary growth phase, using a composite indicator and calibration against data for *Candida albicans*. Significant interspecies differences were established. The highest relative levels were found in *Pichia kluyveri* (85,7%), *P. cactophila* (73,2%), and *P. manshurica* (68,9%). *C. albicans* showed a content of 67,5%. The lowest values were noted for *Pichia fermentans* (45,1%) and *Wickerhamiella pararugosa* (41,3%). The estimated absolute content varied from 28,1% – for *W. pararugosa* to 58,4% – for *P. kluyveri*. The content of β -1,3-glucans is a species-specific trait. High levels in the opportunistic pathogen *C. albicans* and several *Pichia* species may be associated with stress resistance and pathogenic potential, which defines the prospects for studying the role of the cell wall in host interaction.*

Key words: β -1,3-glucans, Congo red, fungal cell wall, gut yeasts

ВВЕДЕНИЕ

Конец девятнадцатого века по праву называется золотым веком микробиологии. Этот период был ознаменован революционными открытиями, которые изменили понимание природы инфекционных заболеваний и заложили основы современной микробиологии. Центральным событием этого времени стало доказательство Луи Пастером микробной теории болезней. Методологическая база, заложенная Робертом Кохом, дала толчок для «Охоты за микробами», результатом которой стало открытие большинства известных возбудителей инфекционных заболеваний.

Если основателями бактериологии можно считать Р. Коха и Л. Пастера, то первым человеком, увидевшим микроскопические грибы, был Антони ван

* Контактное лицо: Прокопьев Василий Валерьевич, e-mail: vasily78@mail.ru

Левенгук, который в 1680-х годах не только увидел, но и зарисовал дрожжевые клетки из пивного сула, назвав их мельчайшими «зверушками». Первые доказательства роли микроскопических грибов в возникновении заболеваний начали появляться в начале XIX в., когда была доказана грибковая природа таких заболеваний, как фавус и белая пьедра. Годом окончательного формирования медицинской микологии можно считать 1885 г., когда Раймон Жак Сабуро опубликовал фундаментальный труд «Les Champignons Parasites», где систематизировал знания о патогенных грибах.

Конец XX века принёс очередную «революцию» в целый ряд биологических дисциплин, включая медицинскую микологию. Причиной серьёзных изменений стало появление таких молекулярных инструментов, как секвенирование нового поколения (NGS) и масс-спектрометрия. И если первый инструмент позволил провести пересмотр систематического положения большого числа таксонов на основании их последовательности ДНК, то второй – затронул культивируемые грибы и привёл к существенному расширению этиологического спектра микроорганизмов, выделяемых от больных. В большей степени это затронуло сапрофитные и условно-патогенные грибы. Для доказательства возможной этиологической роли «новых» микроорганизмов требуется оценка их патогенного потенциала.

Патогенность грибов, помимо способности к синтезу ферментов инвазии, токсинообразованию, синтезу биоплёнок [1], преодолению иммунной защиты клетки хозяина, также связана с их физиологическими и морфологическими особенностями.

β -1,3-глюканы клеточной стенки дрожжей, наряду с ковалентно связанными маннопротеинами и хитином, обеспечивают механическую прочность, жесткость и форму клетки [2]. Прочная глюкановая сеть защищает клетку от осмотического шока, механических повреждений [3], действия некоторых ферментов [4] и изменений pH [5]. Глюканы, обеспечивающие устойчивость грибов к воздействиям окружающей среды, могут способствовать стратегии вирулентности по типу «сиди и жди» [6].

Глюканы клеточной стенки грибов играют существенную роль во взаимодействии с организмом человека. Прежде всего, β -1,3-глюканы дрожжей являются классическими «патоген-ассоциированными молекулярными паттернами» – PAMP [7]. Связь глюканов со специфическим рецептором Dectin-1 приводит к активации универсального фактора транскрипции – NF- κ B, продукции провоспалительных цитокинов и активации фагоцитоза [8]. Распознавание часто является синергическим, где β -1,3-глюканы также взаимодействуют с другими рецепторами, особенно толл-подобными рецепторами (TLRs), что приводит к усилению иммунного ответа [9]. Белок CR3 (Complement Receptor 3), известный как CD11b/CD18, расположенный на поверхности лейкоцитов, также

обладает способностью к специфическому связыванию с β -1,3-глюканами, приводя к активации нейтрофилов, макрофагов и NK-клеток для цитотоксического действия на опсонизированные iC3b клетки [10, 11].

В симбиотическом взаимодействии между организмом человека и дрожжами β -1,3-глюканы могут оказывать влияние на физиологические процессы. Дрожжевые нерастворимые β -1,3-глюканы не перевариваются в тонком кишечнике человека и, доходя до толстого кишечника, оказывают пребиотический эффект за счёт стимуляции роста бифидобактерий и лактобацилл [12].

Таким образом, β -1,3-глюканы являются значимыми молекулами во взаимодействии с человеком, способными существенно влиять на физиологические и патологические процессы.

Одним из основных способов оценки количества β -1,3-глюканов является использование прямого диазокрасителя Конго красного, который специфично и обратимо связывается с 1,3- β -глюканами клеточной стенки грибов, образуя комплекс. Первоначально данную методику применяли для исследования бактерий [13], но вскоре начали активно использовать для дрожжей [14].

Мы провели сравнительный анализ содержания β -1,3-глюканов клеточной стенки наиболее часто выделяемых дрожжей кишечника на основе их специфического связывания с кислотнo-основным красителем Конго красным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали дрожжи отдела *Basidiomycota* – *Trichosporon asahii* (3 штамма), *Trichosporon ovoides* (3 штамма), *Rhodotorula mucilaginosa* (26 штаммов) и отдела *Ascomycota* – *Candida albicans* (12 штаммов), *Geotrichum candidum* (24 штамма), *Pichia kudriavzevii* (10 штаммов), *Pichia fermentans* (2 штамма), *Pichia cactophila* (1 штамм), *Pichia kluyveri* (1 штамм), *Pichia manshurica* (2 штамма), *Wickerhamiella pararugosa* (1 штамм), полученные при исследовании кала пациентов амбулаторного отделения медицинского центра.

Для выявления дрожжевых грибов патологический материал засеивали на среду Сабуро с 2% глюкозы и 0,4 г/л хлорамфениколом и инкубировали в течение 72 часов при температуре 35 °C с последующей инкубацией при 25 °C в течение недели.

Идентификацию дрожжей проводили на основании культуральных, морфологических и биохимических свойств. Подтверждение видовой принадлежности осуществляли методом масс-спектрометрии на приборе «Microflex» («Bruker Daltonik GmbH & Co. KG», Германия) с программным обеспечением «MALDI Biotyper».

Для оценки содержания β -1,3-глюканов в клеточной стенке исследуемые дрожжи культивировали в присутствии 0,01% раствора Конго красного до достижения стационарной фазы роста: 48 часов – для родов *Candida*, *Pichia*, *Wickerhamiella* и 72 часа – для родов *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*. Для

стандартизации биомассы при помощи «Densi-Lameter II» («Erba Group», EU) суспензии дрожжей доводили до 3 единиц по МакФарланду. Далее 1000 мкл суспензии дрожжей центрифугировали (15 000 об/мин, 15 минут), после чего супернатант переносили в лунки 96-луночного полистирольного планшета и анализировали на 8-канальном микропланшетном фотометре «Реал Р» («Вектор-Бест-Балтика», Россия) при длине волны 450 нм. После аспирации супернатанта к осадку клеток для элюции красителя добавляли 1000 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) («neoFroxx GmbH», Германия) и ресуспендировали. Полученную взвесь повторно центрифугировали (15 000 об/мин, 15 минут), отбирали супернатант и проводили фотометрическое измерение по вышеописанной методике. Каждый образец исследовали в трёх повторностях. Для контроля роста использовали дрожжи, выращенные без красителя.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программного обеспечения «Python» (версия 3.9) с применением специализированных пакетов. Расчет описательной статистики (среднее арифметическое, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, коэффициент вариации) выполняли с помощью библиотек «NumPy» (версия 1.21.5) и «SciPy» (версия 1.7.3). Для оценки содержания β -глюканов рассчитывали композитный показатель, объединяющий два независимых параметра: оптическую плотность супернатанта (инвертированное значение) и оптическую плотность элюата после обработки ДМСО. Все значения были нормализованы к шкале 0-100%, где 0% соответствовало минимальному, а 100% – максимальному содержанию β -глюканов среди исследованных видов.

Для оценки статистической значимости различий в содержании β -1,3-глюканов (композитного показателя) между исследованными видами дрожжей использовали критерий Краскела-Уоллиса. Поскольку были обнаружены статистически значимые различия при сравнении, для попарных межвидовых сравнений применяли критерий Данна с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Визуализацию данных проводили с использованием библиотек «Matplotlib» (версия 3.5.2) и «Seaborn» (версия 0.11.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Метод количественного определения β -глюканов с помощью красителя Конго красного, несмотря на свою простоту и воспроизводимость, имеет ряд методологических ограничений, поскольку краситель способен связываться не только с β -1,3-глюканами, но и с другими полисахаридами клеточной стенки, содержащими β -гликозидные связи, что может приводить к завышению результатов. Другим недостатком метода является невозможность определения абсолютного

содержания глюканов, позволяя получить относительную оценку при сравнении образцов. Ферментативный гидролиз с использованием специфических энзимов – β -1,3-глюканаз (ламинариназ), кислотный гидролиз с дальнейшим анализом моносахаридов методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или газовой хроматографии, иммуноферментный анализ с применением специфических антител к β -1,3-глюканам или методы молекулярной спектроскопии позволили бы получить более специфичные и точные результаты, но данные методы требуют наличия сложного оборудования и дорогостоящих реактивов.

Используемый в настоящей работе метод определения β -1,3-глюканамов при помощи Конго красного, несмотря на относительный характер получаемых данных, обеспечивает достаточную точность для сравнительного анализа между видами и выявления значимых различий в содержании β -глюканов. Сочетание данного метода с двумя независимыми измерениями несвязанного красителя в супернатанте и элюированного красителя из клеток (табл. 1) дало возможность повысить надежность получаемых оценок и минимизировать систематические ошибки, связанные с особенностями связывания красителя у разных видов дрожжей.

Таблица 1

Оптическая плотность супернатанта и элюента после инкубации дрожжей с Конго красным

Вид дрожжей	Параметр	M \pm SD *	SEM *
<i>Candida albicans</i>	Супернатант	0,358 \pm 0,034	0,004
	Элюент	1,571 \pm 0,378	0,047
<i>Pichia kudriavzevii</i>	Супернатант	0,292 \pm 0,019	0,003
	Элюент	1,559 \pm 0,402	0,061
<i>Pichia kluyveri</i>	Супернатант	0,469 \pm 0,008	0,005
	Элюент	1,993 \pm 0,111	0,064
<i>Pichia cactophila</i>	Супернатант	1,214 \pm 0,013	0,007
	Элюент	1,737 \pm 0,354	0,204
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	Супернатант	0,814 \pm 0,326	0,032
	Элюент	1,365 \pm 0,242	0,024
<i>Pichia fermentans</i>	Супернатант	0,575 \pm 0,148	0,060
	Элюент	1,260 \pm 0,120	0,049
<i>Pichia manshurica</i>	Супернатант	0,414 \pm 0,061	0,025
	Элюент	1,637 \pm 0,065	0,027
<i>Geotrichum candidum</i>	Супернатант	0,463 \pm 0,161	0,019
	Элюент	1,419 \pm 0,312	0,037
<i>Wickerhamiella pararugosa</i>	Супернатант	0,997 \pm 0,010	0,006
	Элюент	1,239 \pm 0,021	0,012

*Представлены средние значения (M), стандартное отклонение (SD) и стандартная ошибка среднего (SEM) оптической плотности супернатанта (не связавшийся краситель) и элюента (связавшийся краситель, показатель содержания β -глюканов) после инкубации с Конго красным. Значения оптической плотности измерены при 450 нм.

Для комплексной оценки содержания β -1,3-глюканов в клеточной стенке изученных видов дрожжей использовали два взаимодополняющих количественных показателя: 1) количество не связавшегося с клетками красителя, определяемое по оптической плотности супернатанта после инкубации клеток с Конго красным (чем ниже значение оптической плотности, тем больше красителя связано с клетками и, соответственно, выше содержание глюканов); 2) количество красителя, элюированного с клеток ДМСО после промывки (чем выше значение оптической плотности элюента, тем больше красителя было связано с глюканами клеточной стенки).

Для интегральной оценки содержания β -глюканов и ранжирования видов по этому признаку был разработан композитный показатель, который рассчитывали на основе нормализованных значений

обоих параметров. Исходные значения оптической плотности супернатанта (OD_{sup}) и элюента (OD_{elu}) для каждого вида нормализовали к диапазону 0-100%, где 0% соответствовало минимальному, а 100% – максимальному содержанию глюканов среди всех исследованных видов. Для супернатанта использовали инвертированную нормализацию, поскольку меньшие значения OD_{sup} соответствуют более высокому содержанию глюканов. Финальный композитный показатель рассчитывали, как среднее арифметическое двух нормализованных значений:

$$\text{Композитный показатель} = (\text{OD}_{\text{sup}} + \text{OD}_{\text{elu}}) / 2$$

Ранжирование дрожжевых микромицетов по содержанию β -1,3-глюканов в клеточной стенке представлено на рисунке 1.

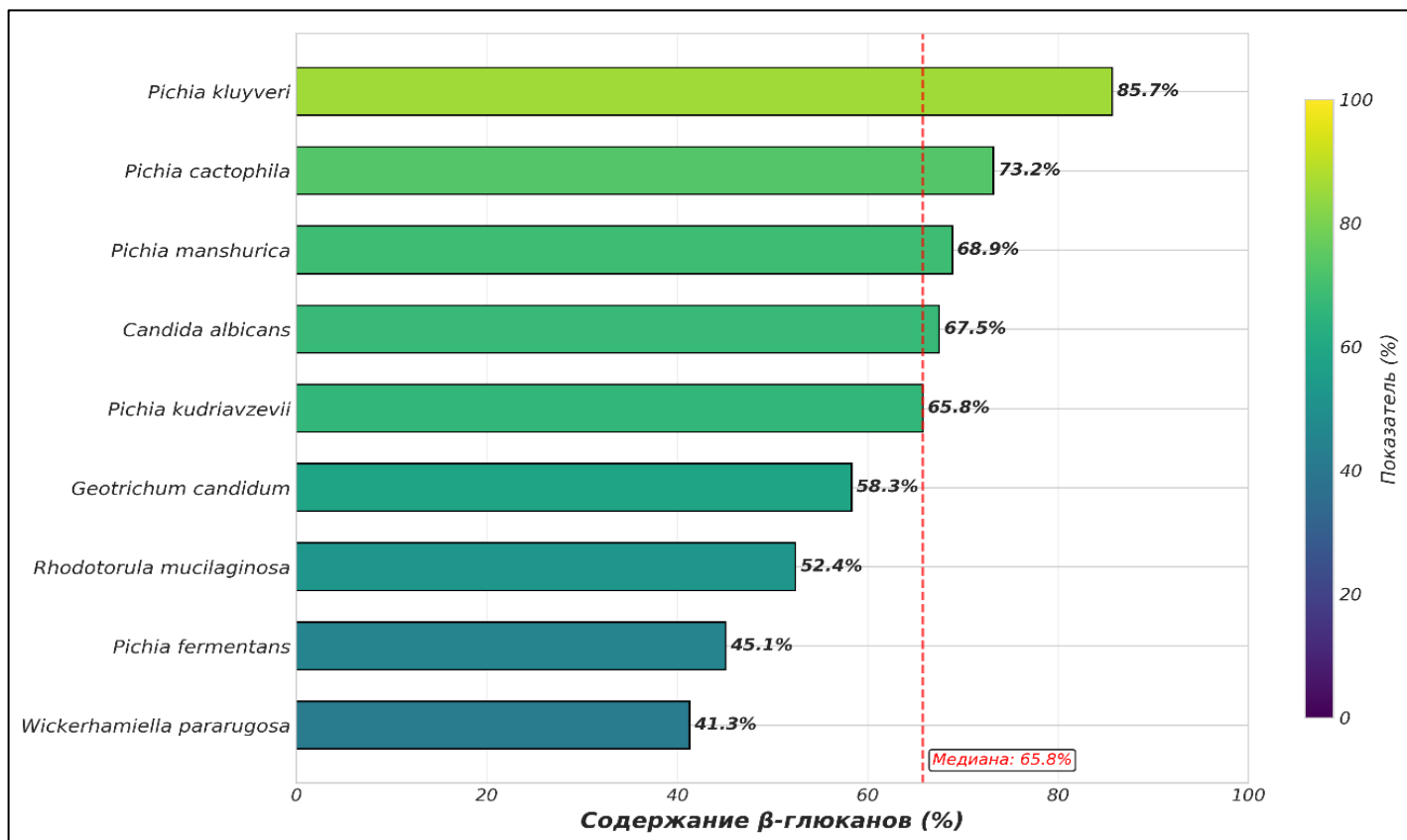


Рис.1 Рейтинг видов по содержанию β -1,3-глюканов в клеточной стенке.

При количественной оценке содержания β -1,3-глюканов в клеточных стенках исследуемых дрожжей, полученных методом связывания Конго красного, выявили значительные межвидовые различия по данному признаку. Наибольшее содержание β -глюканов продемонстрировали виды рода *Pichia*: *P. kluyveri* (композитный показатель – 85,7%), *P. cactophila* (73,2%) и *P. manshurica* (68,9%). У условно-патогенного вида *C. albicans* содержание β -глюканов составило 67,5%, что соответствует уровню высокоглюкановых видов *Pichia*. Другой клинически значимый вид – *P. kudriavzevii* (телеморфа *C. krusei*

[15]) имел показатель 65,8%.

Средние значения содержания β -глюканов зафиксированы у *G. candidum* (58,3%) и *R. mucilaginosa* (52,4%). Наименьшее содержание β -глюканов обнаружено у *P. fermentans* (45,1%) и *W. pararugosa* (41,3%). При статистическом анализе отмечена хорошая воспроизводимость результатов для большинства видов – коэффициент вариации (CV) составил 4,0-25,8%, за исключением *C. albicans* и *P. kudriavzevii*, у которых CV превышал 24%, что может быть связано с биологической вариабельностью

штаммов или неоднородностью популяции в стационарной фазе роста.

Статистический анализ с критерия Краскела-Уоллиса выявил наличие достоверных различий ($p < 0,001$) по композитному показателю содержания β -1,3-глюканов между исследуемыми видами дрожжей.

Результаты попарного сравнения показали, что виды с максимальным содержанием глюканов (*P.*

kluuyveri, *P. cactophila*, *P. manshurica* и *C. albicans*) статистически значимо отличаются от видов с минимальным содержанием (*P. fermentans* и *W. pararugosa*) при $p < 0,05$. При этом различия между близкородственными видами внутри рода *Pichia* (например, *P. kluuyveri* и *P. cactophila*) могли не достигать уровня статистической значимости ($p > 0,05$), что указывает на схожий уровень экспрессии данного признака у этих таксонов (табл. 2).

Таблица 2

Матрица попарных различий содержания β -1,3-глюканов между исследованными видами дрожжей (p-значения)

Вид	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>P. kluuyveri</i>	-	0,215	0,043	0,038	0,029	0,007	0,004	0,001	<0,001
<i>P. cactophila</i>	0,215	-	0,312	0,275	0,184	0,021	0,016	0,004	0,001
<i>P. manshurica</i>	0,043	0,312	-	0,412	0,352	0,030	0,022	0,007	0,002
<i>C. albicans</i>	0,038	0,275	0,412	-	0,401	0,027	0,019	0,005	0,001
<i>P. kudriavzevii</i>	0,029	0,184	0,352	0,401	-	0,058	0,045	0,009	0,003
<i>G. candidum</i>	0,007	0,021	0,030	0,027	0,058	-	0,112	0,064	0,018
<i>R. mucilaginosa</i>	0,004	0,016	0,022	0,019	0,045	0,112	-	0,082	0,027
<i>P. fermentans</i>	0,001	0,004	0,007	0,005	0,009	0,064	0,082	-	0,215
<i>W. pararugosa</i>	<0,001	0,001	0,002	0,001	0,003	0,018	0,027	0,215	-

Примечание: Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Среди изученных нами видов гриба рода *Candida* ранее всесторонне исследованы. Количественная оценка содержания β -1,3-глюканов в клеточной стенке *C. albicans* была проведена несколькими научными группами с использованием различных методологических подходов (табл. 3).

Таблица 3

Содержание β -1,3-глюканов в клеточной стенке *Candida albicans* согласно литературным данным

Метод определения	Содержание β -глюканов, % от массы клеточной стенки	Условия культивирования	Ссылка
Кислотный гидролиз + ВЭЖХ	40-50%	Стационарная фаза, 30°C	Klis F.M. и др., 2001 [16]
Ферментативный гидролиз (ламинари-наза)	45-55%	Экспоненциальная фаза, 37°C	Gow N.A.R. и др., 2017 [17]
Иммуноферментный анализ	42 ± 6%	Стационарная фаза, 30°C	Kapteyn J.C. и др., 1999 [18]
Светорассеяние после Zymolyase	48 ± 4%	Экспоненциальная фаза, 30°C	Lesage G. & Bussey H., 2006 [19]
Средневзвешенное значение	46 ± 5%	Стационарная фаза, 35°C	Настоящее исследование

Для перевода относительных значений связывания Конго красного в ориентировочные абсолютные значения содержания β -1,3-глюканов применяли калибровочный подход для *C. albicans*, основанный на данных литературы (табл. 2). Принимая средневзвешенное значение содержания β -глюканов у *C. albicans* за 46% от массы клеточной стенки (диапазон – 40-55% по различным литературным источникам) и

соответствие этого значения нашему композитному показателю для данного вида (67,5%), расчет для других видов проводили по формуле:

$$Ci = Si / 67,5 \times 46\%$$

где **Ci** – ориентировочное абсолютное содержание β -глюканов у вида *i* (% от массы клеточной стенки); **Si** – композитный показатель связывания Конго красного для вида *i* (нормализованный к 0-100%); **67,5** – композитный показатель для *C. albicans*, принятый за референсное значение; **46%** – литературное значение абсолютного содержания β -глюканов у *C. albicans*. Полученные значения представлены в таблице 4.

Таблица 4

Ориентировочное содержание β -1,3-глюканов в клеточных стенках изученных видов дрожжей, рассчитанное на основе калибровки для *Candida albicans* по литературным данным

Вид дрожжей	Композитный показатель связывания Конго красного, %	Ориентировочное абсолютное содержание β -глюканов, % от массы КС	95% доверительный интервал
<i>Pichia kluuyveri</i>	85,7	58,4 ± 4,2	54,2-62,6
<i>Pichia cactophila</i>	73,2	49,9 ± 3,6	46,3-53,5
<i>Pichia manshurica</i>	68,9	46,9 ± 3,4	43,5-50,3
<i>Candida albicans</i>	67,5	46,0 ± 3,3 (референс)	42,7-49,3
<i>Pichia kudriavzevii</i>	65,8	44,8 ± 3,3	41,5-48,1
<i>Geotrichum candidum</i>	58,3	39,7 ± 2,9	36,8-42,6
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	52,4	35,7 ± 2,6	33,1-38,3
<i>Pichia fermentans</i>	45,1	30,7 ± 2,3	28,4-33,0
<i>Wickerhamiella pararugosa</i>	41,3	28,1 ± 2,1	26,0-30,2

Отметим, что композитный показатель, рассчитанный в нашем исследовании (значения в диапазоне 41,3-85,7%), представляет собой относительную меру связывания Конго красного, нормализованную к максимальному значению среди изученных видов. Для перевода этих относительных значений в ориентировочные абсолютные величины (процент от массы клеточной стенки) использовали калибровку на основе литературных данных для *C. albicans*, где относительному показателю 67,5% соответствует абсолютное содержание – 46%.

Представленная оценка носит ориентировочный характер и имеет несколько методологических ограничений, связанных с допущением о линейной зависимости между связыванием Конго красного и содержанием β -глюканов, вариативностью содержания β -глюканов в зависимости от условий культивирования и метода определения, межштаммовыми различиями.

Проведенное исследование позволило количественно оценить вариабельность содержания β -1,3-глюканов в клеточных стенках различных видов дрожжей, колонизирующих кишечник человека. Полученные данные демонстрируют значительные межвидовые различия, варьирующие от 28,1% – у *W. pararugosa* до 58,4% – у *P. kluyveri*. Наиболее высокие значения характерны для представителей рода *Pichia*, что согласуется с их известной устойчивостью к осмотическому и механическому стрессу [20]. Представители этого рода часто выделяются из природных субстратов с высокой осмотической нагрузкой (переспевшие фрукты, ферментированные продукты), где прочная глюкановая сеть обеспечивает конкурентные преимущества.

Особый интерес представляет сравнение условно-патогенных видов. *C. albicans* демонстрирует относительно высокое содержание β -глюканов (46,0%), что коррелирует с данными о значительной роли этого полимера в вирулентности и устойчивости к противогрибковым препаратам. β -1,3-глюканы обеспечивают не только механическую прочность клеточной стенки, но и маскировку других патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, модулируя иммунный ответ хозяина [21]. *P. kudriavzevii* показала несколько более низкое значение (44,8%), что может объяснять ее природную устойчивость к азоловым препаратам, связанную скорее с механизмами эффлюкса и модификацией мишени, чем с барьерными свойствами клеточной стенки [22].

Низкие значения у *R. mucilaginosa* (35,7%) и *W. pararugosa* (28,1%) согласуются с их известной чувствительностью к осмотическому стрессу и преимущественно сапротрофным образом жизни [23, 24]. Эти виды редко ассоциированы с инвазивными инфекциями, что может быть связано, в том числе, с менее развитым глюкановым каркасом клеточной стенки.

Важным аспектом является интерпретация полученных результатов в контексте взаимодействия с иммунной системой хозяина. Высокое содержание β -1,3-глюканов у *C. albicans* и некоторых видов *Pichia* может обуславливать их более выраженный провоспалительный потенциал при транслокации через кишечный барьер [25, 26]. Связывание β -глюканов с рецептором Dectin-1 на иммунокомпетентных клетках активирует каскад реакций, приводящих к продукции провоспалительных цитокинов [27]. При этом в условиях нормобиоценоза кишечника умеренное поступление β -глюканов может оказывать иммуномодулирующее действие и стимулировать рост представителей аутохтонной микробиоты за счет пребиотического эффекта [28].

Математическая модель количественной оценки содержания β -1,3-глюканов, построенная на основе литературных данных для *C. albicans*, несмотря на существенные ограничения, коррелирует с известными физиологическими особенностями изученных видов (устойчивость к стрессам, патогенный потенциал) и показывает валидность предложенного подхода.

Полученные данные создают основу для дальнейших исследований, направленных на изучение взаимосвязи между содержанием β -1,3-глюканов и такими клинически значимыми свойствами, как устойчивость к фагоцитозу, чувствительность к антимикотическим препаратам.

Перспективным направлением представляется изучение внутривидовой вариабельности содержания β -глюканов, а также влияния условий культивирования (состав среды, температура, pH) на экспрессию генов биосинтеза глюканового комплекса. Комбинация простых скрининговых методов, подобно использованному в нашей работе, с молекулярно-генетическими подходами позволит глубже понять роль клеточной стенки в адаптации дрожжей к различным экологическим нишам и взаимодействию с организмом человека.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования установлены статистически значимые ($p < 0,05$) межвидовые различия в содержании β -1,3-глюканов клеточной стенки у дрожжей, колонизирующих кишечник человека. Наибольшие показатели, достоверно превышающие таковые у других исследованных видов, выявлены у представителей рода *Pichia* и условно-патогенного вида *C. albicans*. Высокое содержание этого структурного полимера коррелирует с устойчивостью к стрессам и может быть важным фактором патогенного потенциала, влияя на взаимодействие с иммунной системой хозяина. Наименьшее содержание глюканов обнаружено у сапротрофных видов с низкой патогенностью. Полученные данные указывают на то, что уровень β -1,3-глюканов является ви-

доспецифичной характеристикой, связанной с экологической нишей и биологическими свойствами дрожжей. Результаты создают основу для дальнейшего изучения роли клеточной стенки в механизмах

симбиоза, колонизационной резистентности и развития оппортунистических инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Staniszewska M. Virulence factors in *Candida* species. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2020; 21 (3): 313-323. doi:10.2174/1389203720666190722152415
2. Klis F.M., Boorsma A., De Groot P.W. Cell wall construction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast.* 2006; 23 (3): 185-202. doi: 10.1002/yea.1349
3. Ene I.V., Walker L.A., Schiavone M., et al. Cell wall remodeling enzymes modulate fungal cell wall elasticity and osmotic stress resistance. *mBio.* 2015; 6 (4): e00986. doi: 10.1128/mBio.00986-15
4. Klis F.M., de Groot P., Hellingwerf K. Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans*. *Med. Mycol.* 2001; 39 (Suppl 1): 1-8. PMID: 11800263
5. Viegas C.A., Almeida P.F., Cavaco M., Sá-Correia I. The H(+)-ATPase in the plasma membrane of *Saccharomyces cerevisiae* is activated during growth latency in octanoic acid-supplemented medium accompanying the decrease in intracellular pH and cell viability. *Appl. Environ. Microbiol.* 1998; 64 (2): 779-83. doi: 10.1128/AEM.64.2.779-783.1998
6. Walther B.A., Ewald P.W. Pathogen survival in the external environment and the evolution of virulence. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2004; 79 (4): 849-69. doi: 10.1017/s1464793104006475
7. de Assis L.J., Bain J.M., Liddle C., et al. Nature of β -1,3-glucan-exposing features on *Candida albicans* cell wall and their modulation. *mBio.* 2022; 13 (6): e0260522. doi: 10.1128/mbio.02605-22
8. Brown G.D., Gordon S. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature.* 2001; 413 (6851): 36-7. doi:10.1038/35092620
9. Ozinsky A., Underhill D.M., Fontenot J.D., et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97 (25): 13766-71. doi: 10.1073/pnas.250476497
10. Xia Y., Vetvicka V., Yan J., et al. The beta-glucan-binding lectin site of mouse CR3 (CD11b/CD18) and its function in generating a primed state of the receptor that mediates cytotoxic activation in response to iC3b-opsonized target cells. *J. Immunol.* 1999; 162 (4): 2281-90. PMID: 9973505
11. Xia Y., Vetvicka V., Yan J., et al. The beta-glucan-binding lectin site of mouse CR3 (CD11b/CD18) and its function in generating a primed state of the receptor that mediates cytotoxic activation in response to iC3b-opsonized target cells. *J. Immunol.* 1999; 162 (4): 2281-90. PMID: 9973505
12. Chen J., Raymond K. Beta-glucans in the treatment of diabetes and associated cardiovascular risks. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4 (6): 1265-72. doi: 10.2147/vhrm.s3803
13. Ogawa K., Tsurugi J., & Watanabe T. Complex formation of gel-forming bacterial (1 \rightarrow 3)- β -D-glucans (curdlan-type polysaccharides) with dyes in aqueous solution. *Chemistry Letters*, 1972; 1 (8), 689-692. doi.org/10.1016/S0008-6215(00)82462-3
14. Kopecká M., Gabriel M. The influence of congo red on the cell wall and (1---3)-beta-D-glucan microfibril biogenesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Arch. Microbiol.* 1992; 158 (2): 115-26. doi:10.1007/BF00245214
15. Douglass A.P., Offei B., Braun-Galleani S., et al. Population genomics shows no distinction between pathogenic *Candida krusei* and environmental *Pichia kudriavzevii*: One species, four names. *PLoS Pathog.* 2018; 14 (7): e1007138. doi:10.1371/journal.ppat.1007138
16. Klis F.M., Mol P., Hellingwerf K., Brul S. Dynamics of cell wall structure in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiol Rev.* 2002; 26 (3): 239-56. doi: 10.1111/j.1574-6976.2002.tb00613.x
17. Gow N.A.R., Latge J.P., Munro C.A. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. *Microbiol. Spectr.* 2017; 5 (3): 10.1128/microbiolspec.funk-0035-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016
18. Kapteyn J.C., Hoyer L.L., Hecht J.E., et al. The cell wall architecture of *Candida albicans* wild-type cells and cell wall-defective mutants. *Mol. Microbiol.* 2000; 35 (3): 601-11. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.01729.x
19. Lesage G., Bussey H. Cell wall assembly in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2006; 70 (2): 317-43. doi: 10.1128/MMBR.00038-05
20. Frounson T.B., Pham N.N., Wu Z.Y., et al. Comparison of stress tolerance mechanisms between *Saccharomyces cerevisiae* and the multistress-tolerant *Pichia kudriavzevii*. *FEMS Yeast Res.* 2025; 25: foaf024. doi: 10.1093/femsyr/foaf024
21. Pradhan A., Nev O.A., Leaves I., et al. Protein kinase A signaling regulates immune evasion by shaving and concealing fungal β -1,3-glucan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2025; 122 (24): e2423864122. doi: 10.1073/pnas.2423864122
22. Eknure C.S., Agarwal A.P., Bachhav Y., Kumar M.S. Unravelling azole resistance in fungal pathogens: molecular mechanisms, diagnostic challenges, and therapeutic strategies. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2025; 41 (12): 476. doi:

10.1007/s11274-025-04671-6

23. Antunes M., Mota M.N., Fernandes P.A.R., et al. Cell wall alterations occurring in an evolved multi-stress tolerant strain of the oleaginous yeast *Rhodotorula toruloides*. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 23366. doi: 10.1038/s41598-024-74919-y

24. Takei S., Teramoto K., Fujimura J., et al. Isolation and identification of *Wickerhamiella tropicalis* from blood culture by MALDI-MS. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2024; 14: 1361432. doi: 10.3389/fcimb.2024.1361432

25. Sprague J.L., Schille T.B., Allert S., et al. *Candida albicans* translocation through the intestinal epithelial barrier is promoted by fungal zinc acquisition and limited by NFκB-mediated barrier protection. *PLoS Pathog.* 2024; 20 (3): e1012031. doi: 10.1371/journal.ppat.1012031

26. Allert S., Förster T.M., Svensson C.M., et al. *Candida albicans*-induced epithelial damage mediates translocation through intestinal barriers. *mBio.* 2018; 9 (3): e00915-18. doi: 10.1128/mBio.00915-18

27. Anaya E.U., Amin A.E., Wester M.J., et al. Dectin-1 multimerization and signaling depends on fungal β-glucan structure and exposure. *Biophys J.* 2023; 122 (18): 3749-3767. doi: 10.1016/j.bpj.2023.07.021

28. Karimi R., Homayoonfal M., Malekjani N., et al. Interaction between β-glucans and gut microbiota: a comprehensive review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2024; 64 (22): 7804-7835. doi: 10.1080/10408398.2023.2192281

Поступила в редакцию журнала 30.01.26

Принята к печати 06.03.26



XXXIV КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ (EADV)

¹Медведева Т.В. (дерматовенеролог)*, ²Леина Л.М. (доцент)

¹ НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова"; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

XXXIV CONGRESS OF EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

¹Medvedeva T.V. (dermatovenereologist),
²Leina L.M. (associate professor)

¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov;
²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Доброй традицией для европейских дерматологов стали ежегодные осенние встречи на Конгрессе Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV). 2025 год не стал исключением: с 17 по 20 сентября в г. Париже состоялся очередной XXXIV Конгресс (Фото 1).

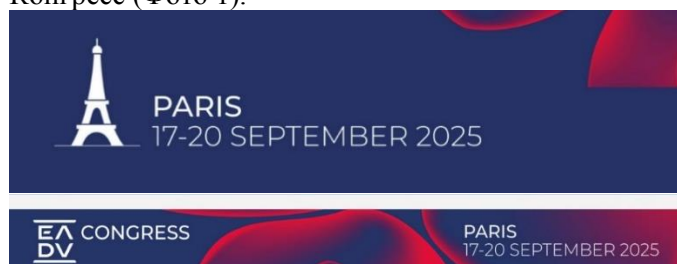


Фото 1. Эмблема Конгресса.

Количество делегатов, принявших участие в форуме, было максимальным за всю историю EADV – 20108 участников, 140 стран, являющихся членами Европейской Академии (присутствовавших стран – 142). Проведены 172 научные сессии, на которых выступили 594 докладчика. Научным Комитетом Конгресса было получено 5300 тезисов, из которых опубликовано 4097.

Невозможно представить современную дерматологию без такой существенной ее части, как клиниче-

ская микология. Этому разделу медицины были посвящены отдельная сессия («Грибковые инфекции кожи») и значительное количество докладов в рамках других заседаний: Европейского общества по изучению ногтей (ENS), Панарабской дерматологической лиги (PALD), «Заболеваний кожи в Латинской Америке».

В центре внимания на Конгрессе по тематике медицинской микологии была проблема резистентности к антифунгальным препаратам. По данному актуальному вопросу было сделано несколько сообщений: Saunte D.M.L. (Дания), Genova K. (Швейцария), Lecerf P. (Бельгия). Наиболее информативным был доклад Lecerf P. (Бельгия): «Резистентность к тербинафину: стоит ли беспокоиться?» (Фото 2).

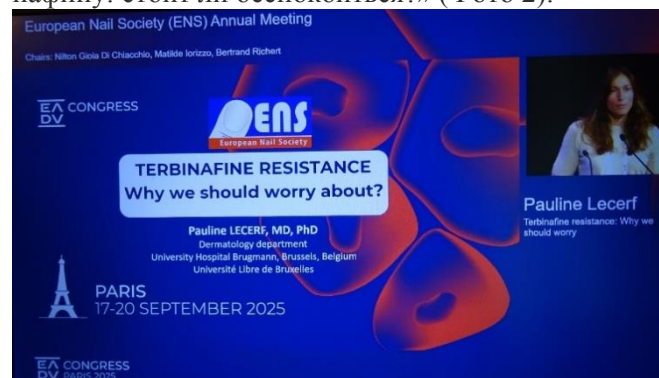


Фото 2. Доклад Lecerf P. (Бельгия): «Резистентность к тербинафину: стоит ли беспокоиться?»

В своем выступлении Lecerf P. проанализировала историю применения такого высокоэффективного противогрибкового препарата, как тербинафин, который в течение 25 лет по праву считался «золотым стандартом» в лечении поверхностных микозов. До 2010 г. резистентность к тербинафину рассматривалась как нечто необычное. Начиная с 2017 г. отмечено распространение такого возбудителя, как *Trichophyton indotinea* (с 2020 г. определен как самостоятельная таксономическая единица) и *Trichophyton mentagrophytes complex* (gen VIII), который часто считается синонимом первого. Отличительной особенностью возбудителей была резистентность к терапии, проводимой тербинафином. На сегодняшний день документирована передача резистентных возбудителей от человека к человеку. Если первоначально очаг инфекции был локализован исключительно в Индии, то в настоящее время отмечается выделение этих патогенов и в других регионах планеты – в Европе, других странах Азии, США.

P. Lecerf также задается вопросом: актуален ли патоген *T. indotinea* как возбудитель онихомикоза? В качестве иллюстративного материала приведены две работы, опубликованные в 2023 г. и 2025 г. (анализ двух случаев). Также в докладе предметом внимания

* Контактное лицо: Медведева Татьяна Владимировна,
e-mail: medvedeva43@mail.ru

была резистентность *T. rubrum* к тербинафину при лечении онихомикоза. Начало изучения этой проблемы относится к 2003 г., когда практически одновременно вышли две публикации, посвященные этой тематике. В дальнейшем библиография по этому вопросу была достаточно скудной. В сообщении были затронуты аспекты необходимости терапии онихомикозов: подчеркнуто, что последние относятся к числу хронических и контагиозных заболеваний, имеющих склонность к прогрессированию. Безусловно, онихомикоз влияет на качество жизни человека, его самооценку, а также повседневную активность. Онихомикоз представляет собой резервуар инфекции, обеспечивая высокий риск заражения для наиболее уязвимых групп – пациентов с диабетом, а также получающих иммуносупрессивную терапию. В заключение Lecerf P. попыталась сформулировать возможности лечения резистентных вариантов поверхностных микозов. В качестве приоритетного системного препарата при лечении резистентных форм автор выделила итраконазол, а для наружного использования – аморолфин, эфинаконазол и люликоназол (два последних в России не зарегистрированы). Также была подчеркнута необходимость поиска новых молекул и их сочетанного применения.

Определенный интерес на Конгрессе представлял доклад Satorze M.G. (Мексика), в котором были приведены разнообразные классификации поверхностных микозов и их возбудителей (в том числе морфологическая, эпидемиологическая и клиническая), показаны редкие варианты течения микозов в Латинской Америке. Особый раздел сообщения составила информация о *tinea incognita* – микозах, вызывающих особую сложность в диагностике и лечении. Актуальным был и обзор по поверхностным микозам, протекающим с минимальными воспалительными явлениями, – *tinea nigra*, черная и белая пьедра. Безусловным лидером по интересным и значимым микологическим докладам на данном Конгрессе EADV была уже упо-

минавшаяся Pauline Lecerf из Бельгии, которая на сессии «Грибковые инфекции кожи» представила доклад по эпидемиологии. В данном сообщении она отметила новые тенденции: появление резистентных форм, увеличение случаев микозов, передающихся половым путем и от животных. Приведены впечатляющие цифры о распространенности микозов. Так, в 2021 г. (по данным исследования GBD) зафиксировано 1,73 миллиарда случаев грибковых инфекций; в этом же 2021 г. (по данным Medicare) выписано 6,5 миллионов рецептов на наружные антифунгальные средства, а «глобальный рынок онихомикозов» составил около 3,9 миллиардов долларов (2024-2025 гг.). Среди поверхностных микозов, относящихся к числу зоонозных инфекций, особо выделены случаи, связанные с таким возбудителем, как *Trichophyton benhamiae*. В настоящее время отмечен рост заболеваний, вызванных данным патогеном (в особенности в детской популяции); резервуаром инфекции являются гвинейские свинки (частота выделения возбудителя у этих животных колеблется от 16,8 до 93 %); в 2024 г. был зарегистрирован первый случай этой инфекции в Бразилии. Другим патогеном, относящимся к числу зоофильных возбудителей, докладчиком назван *Trichophyton quinckeanum*. Случаи этой инфекции зарегистрированы в Германии, Чехии, Иране. Удельный вес этого возбудителя достаточно высок: он составлял около 19% среди других зоофильных грибов за период с 2014 по 2021 гг. Среди дрожжеподобных грибов Lecerf P. остановилась на значимых *Candida auris* и *Candida parapsilosis*, отметив их роль в развитии внутрибольничных инфекций.

Прошедший XXXIV Конгресс EADV в очередной раз подтвердил свой высокий научный рейтинг и репутацию среди многих других форумов, проводимых для европейского сообщества дерматовенерологов.

Следующий Конгресс EADV состоится осенью 2026 г. в г. Вене (Австрия).

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. Заведующая 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»

Per. № 77-1396 от 20.12.1999 г. ISSN 1999-6780

Журнал зарегистрирован ВАК, с 2005 г. включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в реферативный журнал и базы ВИНТИ. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Оригинал-макет — НИИ «Медицинской микологии им. П. Н. Кашкина СЗГМУ».

Подписано в печать 31.03.2026 г.

Дата выхода в свет 06. 04. 2026 г.