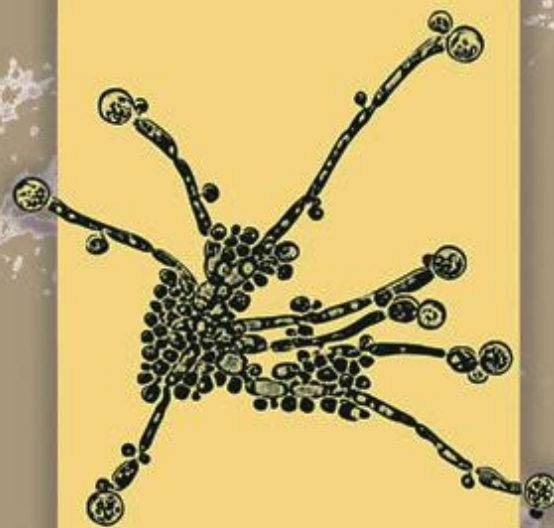


ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 27 №1



Problems in medical mycology

Vol.27 №1

2025

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)

Kotrehova L.P. – M.D. (Russia)

Makarova M.A. – M.D. (Russia)

Mazurov V.I. – M.D., academician of RAMS, prof. (Russia)

Polachek I. – M.D. (Israel)

Samzov A.V. – M.D., prof. (Russia)

Sidorenko S.V. – Corresponding Member of the Russian

Academy of Medical Sciences, M.D., prof. (Russia)

Shadriviva O.V. – M.D. (Russia)

Shevyakov M.A. – M.D., prof. (Russia)

Shulgina M.V. – Ph.D. (Russia)

Tietz H.-J. – M.D. (Germany)

Viviani M.A. – M.D. (Italy)

Zinzerling V.A. – M.D., prof. (Russia)

Yamaguchi M. – Ph.D. (Japan)

Zhang F. – M.D.&Ph.D. (China)

PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY

Vol. 27, № 1, 2025

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 27, № 1, 2025

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)

Вивiani M.A. – доктор медицины (Италия)

Голубев В.И. – д.б.н. (Россия)

Гостев В.В. – к.б.н. (Россия)

Дюпон Б. – доктор медицины (Франция)

Кашкин К.П. – д.м.н., академик РАМН, проф. (Россия)

Кафтырева Л.А. – д.м.н., проф. (Россия)

Котрехова Л.П. – к.м.н. (Россия)

Колбин А.С. – д.м.н., проф. (Россия)

Мазуров В.И. – д.м.н., акад. РАМН, проф. (Россия)

Макарова М.А. – д.м.н. (Россия)

Полачек И. – доктор медицины (Израиль)

Самцов А.В. – д.м.н., проф. (Россия)

Сидоренко С.В. – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. (Россия)

Титц Х-Й. – доктор медицины (Германия)

Хурцилава О.Г. – д.м.н., проф. (Россия)

Цинзерлинг В.А. – д.м.н., проф. (Россия)

Чжан Ф. – доктор медицины (Китай)

Шадривова О.В. – к.м.н. (Россия)

Шевяков М.А. – д.м.н., проф. (Россия)

Шульгина М.В. – д.б.н. (Россия)

Ямагучи М. – доктор медицины (Япония)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

<i>Никитина Ю.И., Корнищева В.Г., Разнатовский К.И.</i> Эволюция подходов к лечению пациентов с псориазом от древности до наших дней (обзор литературы)	3
<i>Ефимова Д.Д., Разнатовский К.И.</i> Атопический дерматит у беременных: от этиологии до лечения (обзор литературы)	13

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

<i>Тен М., Шадривова О.В., Панова Ю.А., Десятник Е.А., Митрофанов В.С., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Шурпицкая О.А., Борзова Ю.В.</i> Инвазивный аспергиллез у иммунокомпетентного пациента (описание клинического случая и обзор литературы)	21
<i>Шляга И.Д., Колчанова Н.Э., Межейникова М.О., Ковалев А.А., Шевченко Н.И., Чмыхова И.А., Рыбакова А.Б.</i> Микробиологический профиль слизистой оболочки ротоглотки у пациентов с различной соматической патологией	28
<i>Горланов И.А., Минеева О.К., Лейна Л.М., Имянитов Е.Н., Суспицын Е.Н., Липтиев С.А., Федотова Е.П., Мильявская И.Р., Большакова Е.С., Савалей Е.А.</i> Соединительно-тканевые невусы у детей. Обзор литературы и описание клинических случаев.	34
<i>Денисова Е.А., Разнатовский К.И.</i> Клинический случай Lichen planopilaris у пациента с потерей волос в андрогензависимой зоне скальпа.	41

КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

<i>Рябинин И.А.</i> Биоинформационное обоснование моделирования инфекций, обусловленных резистентными штаммами <i>Candidozyma auris</i> , на некоторых морских беспозвоночных	46
<i>Прокопьев В.В., Эпп Е.В., Щербинина Т.В., Руденко А.В.</i> Устойчивость аскомицетовых и базидиомицетовых дрожжей кишечника к антимикробной активности сыворотки	56

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

<i>Медведева Т.В., Лейна Л.М.</i> XXXIII Конгресс Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV)	63
--	----

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

<i>Nikitina Yu.I., Kornisheva V.G., Raznatovsky K.I.</i> Evolution of approaches to treating patients with psoriasis: from antiquity to the present (literature review)	3
<i>Efimova D.D., Raznatovsky K.I.</i> Atopic dermatitis in pregnant women: from etiology to treatment (literature review)	13

CLINICAL MYCOLOGY AND DERAMATOVENEREOLGY

<i>Ten M., Shadrivova O.V., Panova Y.A., Desyatik E.A., Mitrofanov V.S., Ignatieva S.G., Frolova E.A., Shurpickaya O. A., Borzova Y. V.</i> Invasive aspergillosis in immunocompetent patient (description of the clinical case and literature review)	21
<i>Shlyaga I.D., Kolchanova N.E., Miazheinskaya M.O., Kovalev A.A., Shevchenko N.I., Chmikhova I.A., Rybakova A.B.</i> Microbiological profile of the oropharyngeal mucosa in patients with various somatic pathologies	28
<i>Gorlanov I.A., Mineeva O.K., Leina L.M., Imyaninov E.N., Suspitsyn E.N., Laptiev S.A., Fedotova E.P., Milyavskaya I.R., Bolshakova E.S., Savalei E.A.</i> Connective tissue nevi in children. Literature review and description of clinical cases.	34
<i>Denisova E.A., Raznatovsky K.I.</i> A clinical case of Lichen planopilaris in a patient with hair loss in the androgen-dependent area of the scalp	41

CLINICAL AND MEDICAL MICROBIOLOGY

<i>Ryabinin I.A.</i> Bioinformatics foundation for modeling of infections caused by resistant <i>Candidozyma auris</i> strains in selected marine invertebrates.	46
<i>Prokopiev V.V., Epp E.V., Shcherbinina T.V., Rudenko A.V.</i> Resistance of ascomycetous and basidiomycetous intestinal yeasts to antimicrobial activity of serum	56

CHRONICLE AND INFORMATION

<i>Medvedeva T.V., Leina L.M.</i> XXXIII Congress of European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)	63
--	----



Для цитирования: Никитина Ю.И., Корнишева В.Г., Разнатовский К.И. Эволюция подходов к лечению пациентов с псориазом от древности до наших дней (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (1): 3-12. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-3-12

For citation: Nikitina Yu.I., Kornisheva V.G., Raznatovsky K.I. Evolution of approaches to treating patients with psoriasis: from antiquity to the present (literature review). Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (1): 3-12. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-3-12

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ ОТ АНТИЧНОСТИ ДО НАШИХ ДНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Никитина Ю.И. (аспирант), Корнишева В.Г. (профессор кафедры)*, Разнатовский К.И. (зав. кафедрой)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии), Санкт-Петербург, Россия

В обзоре литературы представлены сведения об исторических этапах изучения псориаза и эволюции подходов к лечению пациентов. Научные исследования в области терапии псориаза начались еще в XIX веке и продолжают по сей день, что происходит параллельно с появлением новых данных о патогенезе этого распространенного дерматоза и внедрением современных системных препаратов, таких как генно-инженерные биологические средства и малые молекулы. Несмотря на то, что в настоящее время не существует методов, позволяющих полностью излечить псориаз, комплексный подход к терапии, в том числе с самых ранних проявлений заболевания, обеспечивает длительную клиническую ремиссию, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

Ключевые слова: псориаз, лечение псориаза, наружная терапия, системная терапия, генно-инженерные биологические препараты

EVOLUTION OF APPROACHES TO TREATING PATIENTS WITH PSORIASIS: FROM ANTIQUITY TO THE PRESENT (LITERATURE REVIEW)

Nikitina Yu.I. (postgraduate student), Kornisheva V.G. (professor of the department), Raznatovsky K.I. (head of the department)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenereology), St. Petersburg, Russia

The literature review provides information on the historical stages in research of psoriasis, and the evolution of approaches to the treatment of patients. The scientific research in the field of psoriasis treatment began in the 19th century, and continues up to now. It is progressing in parallel with emergence of the new findings on pathogenesis of this common dermatosis, and introduction of the contemporary systemic medications, such as genetically engineered biological medications, and small molecules. Despite the fact that currently there are no methods that can completely cure psoriasis, an integrated approach to therapy, including from the earliest manifestations of the disease, ensures long-term clinical remission, thereby improving the quality of life of patients.

Key words: psoriasis, psoriasis treatment, topical therapy, systemic therapy, genetically engineered biological medications

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ ИЗУЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И СТАНОВЛЕНИЕ ПЕРВЫХ МЕТОДОВ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Античность

На протяжении всей истории существования человечества ученые были сосредоточены на методах лечения дерматологических заболеваний, поскольку зуд и косметические дефекты кожи, часто сопровождающие многие дерматозы, во все времена представляли собой проблему, влияющую на качество жизни людей. Определения, присвоенные различным кож-

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

ным заболеваниями, не всегда соответствовали названиям, которые приняты в настоящее время, что постоянно приводило к путанице [1, 2].

Самая ранняя литература, касающаяся заболеваний кожи, относится к античности. Так, в Библии часто упоминался такой недуг, как проказа, но более детальный анализ показал, что в большинстве случаев описанная болезнь по клинической картине больше соответствовала диагнозу «псориаз». Более того, при исследованиях египетских мумий, захоронения которых датируется тем временем, не было обнаружено никаких признаков проказы. В Библии также можно найти упоминания о болезни под названием «зараат», по описаниям которой нельзя достоверно сказать, чем в современном понимании она являлась – псориазом или проказой [1, 2].

Первые сообщения об эксфолиативных поражениях кожи, которые можно считать псориазическими, впервые появляются в древнеегипетском папирусе Эберса, датированном 15 веком до н.э., где в качестве терапии рекомендовалось втирание в кожу смеси морской соли, мочи и лука или гусиного жира и семени. Египтянам также принадлежат основополагающие принципы, которые легли в основу современной фототерапии: топическое использование травянистого растения семейства зонтичные, обладающего фотосенсибилизирующими свойствами (амми большой), с последующим нахождением на солнце [2-4].

В Древней Греции кожные заболевания делили на три основные группы: «psora» (зуд), «lepra» (проказа, нарушение отшелушивания эпидермиса) и «leichen». Первую классификацию кожных болезней предложил Гиппократ (460-377 гг. до н. э.). В своем собрании сочинений «Corpus Hippocraticum» он впервые использовал термин «psora» для характеристики шелушащихся, зудящих очагов поражения на веках и половых органах. Эффективной терапией, по мнению Гиппократа, было нанесение дегтя на очаги поражения с последующей инсоляцией. Термин «psora» упоминается также в книгах «Naturalis historia» римского энциклопедиста Плиния, который в качестве лечебного средства рекомендовал корень огурца [2-5].

Доколумбовы цивилизации – майя, ацтеки, инки и науа в своей медицине применяли для лечения кожных заболеваний и, вероятно, псориаза, магические и религиозные обряды, тесно переплетенные с местной и системной терапией травами и смолами [1, 2].

Первое современное описание псориаза в том виде, в котором мы знаем его сейчас, возможно, принадлежит римскому философу Корнелию Цельсу (25 г. до н. э. - 45 г. н. э.). В своем научном труде «De Re Medica Libri Octo» он описал папулосквамозное заболевание, поражающее кожу конечностей и ногти, терапию которого осуществляли путем втирания в кожу дегтя и серы [1, 5].

Термин «псориаз» с целью описания зудящего, шелушащегося состояния век и мошонки, которое лечили отваром гадюки, впервые был использован Галеном (133-200 гг.). На сегодняшний день установлено, что состояние, описанное Галеном, соответствует современному определению себорейного дерматита [1, 3].

Средневековье и эпоха Возрождения

В средневековье западная медицина не занималась терапией кожных болезней. Поскольку псориаз и проказу в те времена не различали как отдельные заболевания и путали друг с другом на протяжении столетий, пациентов с шелушащимися и обезображивающими высыпаниями клеймили, заставляя носить отличительную одежду и не позволяя взаимодействовать со здоровыми людьми [2, 3, 5]. Арабские врачи в Персии уже в VIII веке нашей эры отличали псориаз от других кожных болезней и считали, что его этиология и патогенез имеют психосоматическую основу, предлагая тем самым психотерапию как основной метод лечения [1, 2, 6].

Первое систематическое исследование кожных заболеваний было проведено итальянским профессором медицины Джеронимо Меркуриалисом (1530-1606 гг.) в его серии лекций «De morbis cutaneis et omnibus corporis humani excrementis»: он разделил болезни кожи по локализации и описал поражения в соответствии с цветом, формой и размером. Методы терапии псориаза, рекомендованные Меркуриалисом, включали в себя топическое использование смеси волчьего навоза с уксусом и козьей кровью [1, 2].

XVIII и XIX века

XVIII век ознаменовался возросшим интересом к кожным заболеваниям и, как следствие, значительным прогрессом в развитии дерматологии как науки. С изобретением и последующими усовершенствованиями микроскопа стало возможным изучать и описывать неизвестные ранее структуры. Так, на протяжении века были предприняты попытки классификации кожных болезней, в том числе – провести различие между псориазом (греческим названием проказы), который на тот момент уже лечили мазью, содержащей амидохлорид ртути, и проказой (аравийской проказой) [1, 3].

Начало XIX века принесло окончательное становление термина «псориаз» и дифференцирование его от проказы. Британский дерматолог Роберт Виллан (1757-1812 гг.) в своей работе «О кожных заболеваниях» использовал термин «псориаз» для описания папулосквамозного дерматоза, тем самым частично дифференцируя псориаз от проказы, и установил, что заболевание зачастую имеет характерную локализацию на локтях и коленях, поражая также в отдельных случаях кожу головы и ногти. Р. Виллан разработал

принципы лечения псориаза в соответствии с его типом. При каплевидном и диффузном псориазе он рекомендовал пероральное применение рвотного корня и гранул каломели. Помимо этого, пациент должен был соблюдать определённую диету, из которой исключали цитрусовые и алкогольные напитки. В случаях каплевидного псориаза с ранним началом у взрослых и детей эффективным оказалось кровопускание. При диффузном псориазе выполняли несколько процедур кровопускания в сочетании со смягчающими лекарственными прохладными ваннами или серные ванны. При длительно существующем псориазе использовали кору корня волчегонника обыкновенного. В случае локализации псориазных поражений на ладонях в течение суток рекомендовали ношение промасленных шелковых перчаток. Детям назначали горячие ванны, а также препараты сурьмы [1, 3-5].

Окончательное различие между псориазом и проказой стало возможным благодаря Фердинанду фон Гебре (1816-1880 гг.), венскому врачу чешского происхождения, который в 1841 г. усовершенствовал классификацию Р. Виллана, основанную теперь не только на морфологии кожных поражений, но и на их микроскопической характеристике. Он исключил термин «проказа» из описания псориазных поражений, что предотвратило стигматизацию пациентов [1, 3, 5].

XX и XXI века

Во второй половине XX века началось активное изучение этиологии и патогенеза псориаза, что привело к современному пониманию, что он является системным воспалительным иммуноопосредованным заболеванием, которое может сочетаться с повышенным риском возникновения коморбидных заболеваний. Исследование иммунологической составляющей патогенеза псориаза привело к внедрению современных генно-инженерно биологических препаратов для его терапии. Более того, понимание связи псориаза со многими коморбидными заболеваниями и состояниями, требующими междисциплинарной тактики ведения пациента, дало основу для разработки комплексных подходов в лечении псориаза [1, 5, 7, 8].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА – ОТ ДРЕВНОСТИ ДО НАШИХ ДНЕЙ

Многие из методов терапии псориаза были открыты случайно. Так, врачи при лечении сопутствующей патологии отмечали клиническое улучшение псориазного процесса, после чего данные методы начинали применять уже для терапии псориаза как самостоятельного заболевания. Изначально считали, что наиболее эффективным при псориазе будет системное лечение, так как на протяжении долгого времени этиологию псориаза связывали с нарушениями

внутри организма. В таких случаях традиционно использовали методы кровопускания, слабительные препараты и диуретики. По мере изучения этиологии и патогенеза псориаза, а также применения новых терапевтических методик, наружная терапия заняла свое место в лечении псориазных поражений [1, 2, 8]. С развитием терапевтических стратегий возникла и необходимость в оценке их эффективности. Так, в 1978 г. был введен опросник «Psoriasis Area and Severity Index» (PASI), а в 1994 г. – «Dermatology Life Quality Index» (DLQI), которые и сегодня используют для оценки эффективности терапии и качества жизни пациентов с псориазом [1, 2, 8].

Несмотря на то, что первые попытки лечения псориазных поражений были предприняты еще в древности, терапия псориаза начала эффективно развиваться лишь в XIX веке, после того, как была разработана терминология и описана клиническая картина данного заболевания [1, 3, 5, 8].

XIX век

Одним из первых препаратов, успешно применявшихся для лечения псориаза, был мышьяк. Его использовали при различных дерматологических заболеваниях в качестве системной и наружной терапии, даже добавляли в воду при санаторно-курортном лечении, но наибольший терапевтический эффект был достигнут при псориазе [1, 3, 5, 6, 8].

Первым препаратом для системной терапии псориаза стал раствор Фаулера, содержащий 1% арсенита калия. Он был введен в медицину английским врачом и фармацевтом Томасом Фаулером в 1786 г., а уже в 1806 г. английский врач Томас Гердлстон стал первым, кто использовал арсенит калия для системного лечения псориаза. Препарат достаточно легко всасывался, а после откладывался в различных органах и тканях, особенно в коже и волосах, действуя тем самым посредством ингибирования некоторых ферментов. Из-за положительного терапевтического эффекта в 1809 г. мышьяк был введен в Фармакопею Королевского колледжа врачей Лондона. Спустя годы Ф. Гебра, М. Капоши и Э. Уилсон также рекомендовали раствор Фаулера в качестве системной терапии псориаза. Кроме того, в то время уже использовали и другие препараты на основе мышьяка (*pilulae asiaticae*), состоящие, помимо мышьяка, из черного перца, акации и воды, а также подкожные инъекции мышьяковой кислоты. Со временем был обнаружен узкий терапевтический диапазон мышьяка: обычно данный препарат был неэффективен в низких дозах, а применение его в высоких дозах было связано с клинически значимыми побочными эффектами – гепатотоксичностью и канцерогенностью. Тем не менее, несмотря на многочисленные побочные эффекты, препараты на основе мышьяка использовали вплоть до середины XX века [1, 3, 5, 6, 8-10].

С начала XVII века сифилис и различные кожные заболевания, в том числе псориаз, лечили с помощью препаратов ртути. Ртуть в виде мази на основе амидохлорида ртути, каломель для внутреннего применения и даже инъекционное введение органических соединений ртути при псориатическом артрите активно использовались в XIX веке многими именитыми врачами. Препараты ртути применяли вплоть до конца XX века, когда в 1972 г. В. Ядассон и Ф. Когой рекомендовали ртутную мазь для лечения псориаза волосяной части головы [1, 3, 5, 6, 9].

Терапевтические эффекты древесных дегтей были обнаружены еще викингами. Средства на основе дегтя (как правило, сосны и березы) использовали в терапии псориаза с древних времен в виде кремов, мазей, масел и ванн. Еще Гиппократ в своих трудах упоминал древесный деготь, а в 700 г. н. э. Паулюс Эгинский описал жидкие смолы в качестве препаратов для лечения проказы и псоры [1, 4, 5, 8]. В XIX веке как побочный продукт производства угольного газа стала доступна каменноугольная смола. В конце века американский дерматолог Уильям Геккерман заметил положительный терапевтический эффект каменноугольной смолы при лечении псориатических высыпаний. В 1925 г. он представил комбинацию дегтярных составов в качестве фотосенсибилизатора с последующим ультрафиолетовым облучением, что на тот момент являлось эффективным вариантом фототерапии. Из-за возможного канцерогенного действия на сегодняшний день этот метод применяют только при лечении ладонно-подошвенного псориаза [1, 4, 5, 8, 9].

В медицинской литературе 1890-х годов было описано несколько случаев терапии псориаза экстрактом щитовидной железы, инициатором использования которого был английский нейрохирург Байром Брамвелл, полагавший, что у этой категории пациентов первопричиной заболевания служила дисфункция щитовидной железы [1, 9].

Препараты на основе серы и салициловой кислоты длительно применяли в качестве местной и системной (внутримышечное введение) терапии. В XIX веке Ф. Гебра и М. Капоши рекомендовали использование серы и салициловой кислоты в виде мази с целью удаления псориатических чешуек с поверхности кожи. На сегодняшний день салициловая кислота и мочевины не теряют своей актуальности в лечении псориаза и назначаются пациентам в качестве наружной терапии с целью кератолитического эффекта и облегчения проникновения в очаги поражения [2, 5, 6].

Природу многих заболеваний, в том числе и псориаза, долгое время связывали с инфекционными агентами, именно поэтому одним из видов терапии псориаза было применение антибактериальных средств (йод, фенол, уксусная кислота); другие варианты включали в себя использование окклюзионных

повязок, препаратов на основе калийного мыла, спирта и лаванды (наружно), введение продуктов на основе преципитата серы и камфоры [1, 3, 8, 9].

Довольно часто лечение, которое назначали пациентам с псориазом от других заболеваний, оказывало терапевтический эффект и на псориатический процесс. Так, Балманно Сквайр первым описал применение порошка Гоа для лечения псориаза и в 1876 г. опубликовал результаты в *British Medical Journal*. Основным действующим веществом порошка Гоа был хризаробин (2-метилдитранол). Произведенный из дерева Андира Араоба (*Vataireopsis agaroba*) в Бразилии порошок Гоа использовался на протяжении столетий для лечения грибковых инфекций. Балманно Сквайр применил порошок Гоа у пациента с псориазом, у которого, по его предположению, был дерматомикоз, и на фоне проводимой терапии был отмечен регресс высыпаний. Порошок Гоа был в форме 1-5% мази, дорогостоящим и при нанесении вызывал побочные эффекты в виде зуда, окрашивания кожи и белизны, что препятствовало широкому использованию этого препарата в домашних условиях [1, 5, 6, 8, 9]. Импорт этого продукта из Бразилии в Европу стал затруднительным во время Первой мировой войны, из-за чего в 1916 г. была синтезирована его более эффективная версия, известная как цинголин или дитранол. В 1953 г. Ингрэм предложил применять дитранол в качестве фотосенсибилизатора с ультрафиолетовым-B излучением (UV-B), что обрело свою популярность в 1980-х годах. Такой терапевтический метод подразумевает нанесение концентрированной версии дитранола с экспозицией в несколько минут и дальнейшим воздействием на кожу ультрафиолетового облучения. В настоящее время дитранол также используют в амбулаторной практике, но редко, в большинстве случаев данную методику физиотерапии применяют в лечебных центрах или в стационарах [1, 4, 5, 9].

XX век

На протяжении веков диетотерапию использовали при различных заболеваниях, но расцвет ее применения в качестве лечебного метода пришелся именно на XX век. В отношении псориаза также были предприняты попытки терапии с помощью диет с низким содержанием жиров, с высоким содержанием жиров, вегетарианских, с низким или высоким содержанием калия. На фоне диетотерапии наблюдался положительный эффект, но современные авторы связывают это больше с уменьшением потребления калорий, что влияет на эпидермальную пролиферацию [1].

К альтернативным методам лечения в XX веке относили инъекции стерильного молока и пероральный прием бактериальных белков, полученных из фекальных культур. В 1930 г. Кэмпбелл и Фрост предложили инъекции 10% суспензии чешуек, полученных от пациентов с псориазом [9].

В начале XX века для терапии псориаза впервые было использовано рентгеновское излучение. Со временем нежелательные явления в виде канцерогенного действия превысили положительный терапевтический эффект, поэтому этот метод к 1950-м годам постепенно перестали применять [8].

Благоприятное терапевтическое воздействие гелиотерапии при лечении псориаза впервые было зарегистрировано в 1923 г., хотя данные о положительном влиянии ультрафиолетового облучения были известны со времен древних цивилизаций и не теряют своей актуальности по сей день. В 1895 г. Нильс Финсен впервые использовал дуговую лампу в терапии волчаночных поражений кожи, внедрив тем самым фототерапию с искусственным светом в практику. В 1925 г. Гекерман лечил псориаз с помощью ртутной лампы высокого давления для получения широкополосного УФ-В и продемонстрировал, что эффект УФ-В усиливался при предварительном применении сырой каменноугольной смолы в качестве фотосенсибилизатора [1, 3-5, 8].

Монотерапия УФ-А при псориазе и дальнейшее использование пероральных псораленов в сочетании с УФ-А (ПУВА-терапия) были впервые описаны в 1973 г., впоследствии получив из-за своего положительного лечебного эффекта широкое распространение и став самой эффективной системной терапией в 1980-х годах. Применение ПУВА-терапии актуально и по сей день, но в связи с потенциальными канцерогенными эффектами УФ-А-излучения ее использование в последние годы заметно сократилось. По этой же причине возникла необходимость поиска более безопасных физиотерапевтических методик. Так, в 1981 г. Джон Пэриш и Курт Йенике смогли преодолеть эту проблему с помощью УФ-В в диапазоне 300-313 нм. Со временем узкополосный УФ-В вытеснил из клинической практики широкополосный УФ-В по причине более высокой эффективности. Тем не менее все разработанные в XX веке физиотерапевтические методики используются и актуальны по сей день [1, 3-5, 8].

В 1950 г. Филипп Хенч, Эдвард Кендалл и Тадеуш Райхштейн получили Нобелевскую премию за свою работу по химической структуре, синтезу и биохимическому действию гормонов коры надпочечников, которая произвела революцию в лечении аутоиммунных заболеваний. Уже спустя два года после открытия топических глюкокортикостероидов был опубликован первый отчет об использовании препарата данной группы (17-гидроксикортикостерон-21-ацетата), который тем не менее в силу своей низкой эффективности не оказал значимого терапевтического эффекта. В дальнейшем структура соединения была значительно усовершенствована, и к концу 1950-х годов были разработаны различные местные и системные кортикостероидные препараты. Измененные молекулы стероида с помощью фторирования

позволило получить более мощные галогенизированные препараты, такие как флуоцинолона ацетонид, бетаметазона валерат и клобетазола пропионат, что ознаменовало значительный прорыв в лечении дерматологических заболеваний в целом [1, 2, 8, 9].

Сегодня топические глюкокортикостероиды являются первой линией в наружной терапии псориаза. Они обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным и антипролиферативным эффектами, однако имеется и ряд нежелательных явлений, связанных с их длительным применением – атрофия кожи, телеангиэктазии, тахифилаксия и подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1, 2, 8, 9].

В 1953 г. сотрудник Московского медицинского института Рыбаков Н.Ф. описал подробности использования тяжелого промышленного солидола в качестве топических средств для лечения псориаза. Рыбаков Н.Ф. отметил, что у одного из пациентов, который в ходе своей профессиональной деятельности находился в постоянном контакте с солидолом, при субтотальном поражении кожи руки оставались свободными от высыпаний. В 1973 г. последователь Рыбакова Н.Ф. Голюк М.В. получил авторское свидетельство на собственную методику лечения псориаза топическими мазями на основе солидола [1-3, 8].

Мази на основе солидола оказывали выраженный терапевтический эффект, но на фоне его применения часто развивались нежелательные реакции, такие как контактные дерматиты и пиодермии, в связи с чем лечение необходимо было прекратить. С момента начала использования солидола в качестве топического препарата при псориазе прошло не одно десятилетие, но споры о возможных осложнениях и побочных эффектах солидоловых мазей, а также разработка новых лекарственных средств с этим действующим веществом ведутся по сей день [1-3, 8].

Среди других групп препаратов для лечения псориаза, можно выделить цитостатики и антиметаболиты. Особого упоминания заслуживают ингибиторы фолиевой кислоты, такие как аминоптерин и метотрексат – антагонист фолиевой кислоты следующего поколения, сохраняющий такую же эффективность, как и аминоптерин, но обладающий меньшей токсичностью. В 1972 г., примерно через 20 лет после его открытия, FDA (Food and Drug Administration) одобрило использование метотрексата, и вплоть до сегодняшнего дня он остается эффективным препаратом в тяжелых, порой инвалидизирующих случаях псориаза и псориатического артрита. Он рекомендуется в качестве терапии первой линии для большинства людей с псориазом и псориатическим артритом, резистентным к другим видам лечения [1, 2, 8, 9].

В конце 1950-х годов немецкий химик Вальтер Швекендик в терапии псориаза применял эфиры фумаровой кислоты (FAE). Исходя из предположения, что псориаз возникает из-за дефицита фумаровой

кислоты, приводящей к дефектам в цикле Кребса, он заключил, что пероральное добавление фумаровой кислоты может компенсировать эти дефекты. В. Швендик сам страдал псориазом и использовал эфиры фумаровой кислоты в экспериментах в том числе и на себе. Им был получен препарат, который впоследствии был модифицирован и в 1994 г. лицензирован для перорального применения в Германии (Fumaderm®). Второй пероральный препарат – Skilarence® был представлен на европейском рынке для лечения псориаза в 2017 г. Механизм действия препаратов фумаровой кислоты остается неясным, но современные данные свидетельствуют о том, что он никак не связан с дефицитом фумаровой кислоты и с циклом Кребса [2, 8].

В 1979 г. было замечено, что циклоспорин, ранее использовавшийся в трансплантологии для профилактики реакции отторжения трансплантата, улучшает клиническое состояние пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Механизм действия циклоспорина при лечении псориаза длительное время оставался не до конца ясным, но несколько лет спустя было продемонстрировано его влияние на Т-хелперные клетки и на основе этого выдвинуто предположение, что псориаз следует считать заболеванием, опосредованным Т-клетками. Сегодня существует достаточно доказательств эффективности циклоспорина при лечении псориаза, тем не менее его применение жестко ограничено узким терапевтическим индексом: развитие нефротоксичности и артериальной гипертензии являются наиболее значимыми и распространенными рисками длительного использования этого препарата. Открытие циклоспорина ознаменовало поворотный момент в истории терапии псориаза и определило иммунологическое направление будущих исследований [1, 2, 8, 9].

Эффективность синтетических аналогов витамина D была изучена в 1980-х годах для ряда дерматологических заболеваний, в том числе и для псориаза: потенциальную эффективность при местном применении показал кальцитриол, основной эффект которого заключался в снижении пролиферации и дифференцировки эпидермальных кератиноцитов. Доказано, что хоть кальцитриол не демонстрирует столь выраженный клинический эффект, как мощные топические стероиды, у него есть преимущество в виде отсутствия типичных побочных эффектов, вызванных длительным применением кортикостероидов. Несмотря на это, кальцитриол имеет ряд побочных явлений, основным из которых является раздражающее действие в местах нанесения, возникающее примерно у 20% пациентов. С целью нивелирования нежелательных явлений от кальцитриола был синтезирован другой аналог витамина D – кальцитриол, имеющий лучшую переносимость, особенно на лице и в складках. В настоящее время синтетические аналоги витамина D показывают высокую

эффективность и являются препаратом выбора в терапии псориаза как в качестве монопрепарата, так и в комбинации с топическими глюкокортикостероидами [1, 2, 8, 9].

Синтетические препараты витамина А – ретиноиды были введены в практику для лечения различных кожных заболеваний, в частности, акне и заболеваний, связанных с нарушениями кератинизации. Двенадцать лет спустя изотретиноин был впервые использован в терапии псориаза, и за этим последовало открытие его производных – этретина и ацитретина. Применение в клинической практике этретина улучшало течение псориаза, но в конце 1980-х годов, из-за более благоприятного и менее липофильного фармакокинетического профиля, его заменил ацитретин. Точный механизм действия ацитретина не до конца ясен: считается, что он мешает экспрессии гена рецептора эпидермального фактора роста, что снижает пролиферацию и дифференцировку эпидермальных клеток [3, 5, 8].

Ацитретин можно сочетать с ПУВА-терапией, что снижает количество необходимых процедур в курсе и, следовательно, уменьшает негативное влияние УФ-А. Использование ацитретина ограничено его профилем безопасности, поскольку он обладает высоким тератогенным действием, и в течение минимум 2-х лет после приема последней дозы необходимо воздержаться от беременности. В настоящее время ацитретин рекомендуется для лечения взрослых и, в исключительных случаях, для детей и подростков, если к другим вариантам системной терапии (циклоспорин или метотрексат) имеются противопоказания или они не дали необходимого клинического улучшения. Существует также третье поколение ретиноидов – тазаротен, который в настоящее время применяют в наружной терапии псориаза [3, 5, 8].

ПСОРИАЗ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Значимые побочные явления, возникающие при использовании ранее открытых системных препаратов, а также значительный прогресс в изучении и понимании иммунопатогенеза псориаза, привели к открытию принципиально нового вида терапии – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБТ), способных целенаправленно воздействовать на определенное звено патогенеза псориаза, препятствуя тем самым развитию заболевания [4, 8, 11-13].

Одним из первых генно-инженерных биологических препаратов стал алефацепт («Амевив»), направленный на ингибирование активации CD4+ и CD8+ Т-клеток путем блокирования рецептора CD28 и индукции апоптоза Т-эффекторов. Препарат был одобрен в США в 2003 г. для лечения среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза, но, в связи с выраженным побочным явлением алефацепта в виде его

гепатотоксичности, в 2011 г. было прекращено производство и применение данного средства в медицинской практике [1, 6, 8, 11, 14].

Следующим генно-инженерным биологическим препаратом в терапии псориаза, синтезированным в лаборатории «Сероно» (Швейцария) в 2006 г., стал эфализумаб («Раптив»). Эфализумаб представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные анти-CD11A антитела, применяемые для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Эфализумаб на протяжении первых 2-3 недель обеспечивал наступление быстрого терапевтического эффекта, а легкость его применения (еженедельное подкожное введение) способствовала хорошей приверженности пациентов к терапии [1, 5, 8, 11, 14].

Следующей группой генно-инженерных биологических препаратов стали ингибиторы фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Фактор некроза опухоли- α – ключевой провоспалительный цитокин, участвующий в иммунном ответе организма посредством стимуляции продукции белков острой фазы, В-клеток и активации синтеза других провоспалительных цитокинов, задействованных в иммунопатогенезе псориаза. Важная роль TNF- α при псориазе послужила причиной разработки препаратов, способных подавлять функциональную активность этого цитокина [8, 11, 12, 15-17]. В настоящее время к данной группе препаратов относятся этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, а также ингибиторы TNF- α – цертолизумаба пэгол и голимумаб [8, 17-19].

Первый из ингибиторов фактора некроза опухоли- α – этанерцепт представляет собой димерную белковую молекулу, являясь конкурентным ингибитором связывания TNF- α с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибируя биологическую активность TNF- α , а также уменьшая экспрессию специфических генов – Ki67, CD3, ICAM-1. В 2002 г. этанерцепт был зарегистрирован для лечения псориатического артрита, а два года спустя – для среднетяжелых и тяжелых форм псориаза [8, 11, 12, 15, 20].

К ингибиторам фактора некроза опухоли также относятся адалимумаб – полностью человеческое рекомбинантное IgG1 моноклональное антитело, которое связывается с TNF- α и блокирует его взаимодействие с рецепторами p55 (TNFR1) и p75 (TNFR2). Адалимумаб был внедрен в терапию псориаза в 2005 г., и показаниями для его применения являются псориатический артрит и среднетяжелые и тяжелые формы псориаза [8, 11, 12, 15, 21].

Инфликсимаб – химерное моноклональное антитело IgG1 с человеческой последовательностью в неизмененных сегментах и мышиной последовательностью в варьлируемых участках легких и тяжелых цепей, зарегистрированный для лечения тяжелого течения псориаза в 2006 г. [8, 11, 12, 22].

Наиболее современный представитель семейства ингибиторов TNF- α – цертолизумаба пэгол был зарегистрирован в Российской Федерации (РФ) для терапии псориатического артрита в 2014 г. и среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза – в 2018 г. Он представляет собой гуманизированный антиген-связывающий фрагмент моноклонального антитела, конъюгированного с полиэтиленгликолем, который связывает и нейтрализует растворимый трансмембранный TNF- α и ингибирует передачу сигнала через TNFR1 и TNFR2 рецепторы. Цертолизумаба пэгол не имеет в своем составе Fc-фрагмент, что препятствует проникновению данного препарата через плацентарный барьер и делает его единственным доступным генно-инженерно биологическим препаратом, разрешенным к применению у беременных [8, 9, 23-25].

Следующий препарат – ингибитор TNF- α , одобренный регуляторными органами для терапии ревматоидного полиартрита, анкилоизирующего спондилоартрита и псориатического артрита, – голимумаб, являющийся человеческим антителом [8, 15-19].

Средством, воздействующим на другие иммунные механизмы развития псориаза, является устекинумаб. Устекинумаб – человеческое моноклональное антитело, ингибирующее биологическую активность IL-12 и IL-23, тем самым предотвращая их связывание с рецептором IL-12R- β 1 на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб предназначен для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у лиц старше 18 лет [8, 12, 15, 17, 22].

Другим ингибитором IL-23 является гуселькумаб – полностью человеческое IgG1- λ моноклональное антитело, ингибирующее действие IL-23. В отличие от устекинумаба, гуселькумаб никак не влияет на IL-12. В последних международных исследованиях отмечается высокая терапевтическая эффективность гуселькумаба при среднетяжелой и тяжелой формах псориаза [12, 15, 17, 22, 26, 27].

На сегодняшний день еще одним классом генно-инженерных биологических препаратов, успешно применяемых при псориазе, являются селективные ингибиторы IL-17. IL-17 играет важную роль в патогенезе псориаза, ингибируя апоптоз нейтрофилов в верхнем слое эпидермиса, усиливая ангиогенез в псориатической бляшке и индуцируя экспрессию других провоспалительных цитокинов, провоцирующих обострение псориаза (TNF- α , IL-1, IL-6, CCL20). Класс ингибиторов 17A в настоящее время представлен такими препаратами, как иксекизумаб, бродалу-маб, секукинумаб и нетакимаб [8, 9, 12, 26, 28, 29].

Секукинумаб – селективный ингибитор IL-17A, зарегистрированный в РФ в 2016 г. Препарат показывает свою высокую эффективность в терапии псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести [30]. Еще один представитель группы ингибиторов IL17A – иксекизумаб, являющийся гуманизированным мо-

ноклональным антителом IgG4-к, а также обладающий способностью снижать экспрессию IL-17, IFN- γ , IL-22, IL-23 и ряда других цитокинов. В ноябре 2018 г. препарат был одобрен Минздравом РФ для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, а в апреле 2019 г. в перечень его показаний вошел псориатический артрит [31]. В 2019 г. был официально зарегистрирован первый оригинальный отечественный генно-инженерный биологический препарат, ингибирующий IL-17, – нетакимаб. Нетакимаб был создан на основе тяжелых VHH-цепей иммуноглобулинов ламы, впоследствии почти полностью гуманизированных, за исключением чужеродных участков в CDR-регионах, что обеспечивает высокую силу связывания препарата с IL-17. Эффективность и безопасность нетакимаба была доказана во многих международных исследованиях [5, 8, 9, 15, 22, 30, 32].

В настоящее время разрабатывается множество малых молекул для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, и большинство препаратов, находящихся в стадии клинических испытаний, являются малыми молекулами. Препараты данной группы влияют на клеточный сигнальный путь JAK/STAT, который является ключевым в патогенезе псориаза [8, 12, 15, 33, 34].

Тофацитиниб – это пероральный ингибитор янус-киназы (JAK), нацеленный на JAK1 и JAK3, и, в меньшей степени, на JAK2, Тук2, таким образом регулируя иммунный ответ посредством прерывания внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в патогенезе псориаза. Препарат был зарегистрирован в 2015 г. для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза [8, 12, 15, 35, 36].

Апремиласт – один из представителей ингибиторов ФДЭ-4 был зарегистрирован в РФ для терапии псориаза и псориатического артрита. Фосфодиэстеразы, среди которых преобладают фосфодиэстеразы 4-го типа, – группа ферментов, регулирующих в воспалительных клетках, клетках эндотелия и в кератиноцитах концентрацию внутриклеточного вторичного мессенджера цАМФ, участвующего в воспалительном ответе организма и поддерживающего иммунный гомеостаз. Апремиласт способен подавлять продукцию TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-23 и хемокинов CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL3; ингибировать продукцию TNF- α NK-клетками и кератиноцитами. Препарат также снижает экспрессию IL-2, IL-5, IL-13, IL-17, TNF- α и IFN- γ стимулированными Т-клетками и IFN- α дендритными клетками [8, 12, 15, 37-39].

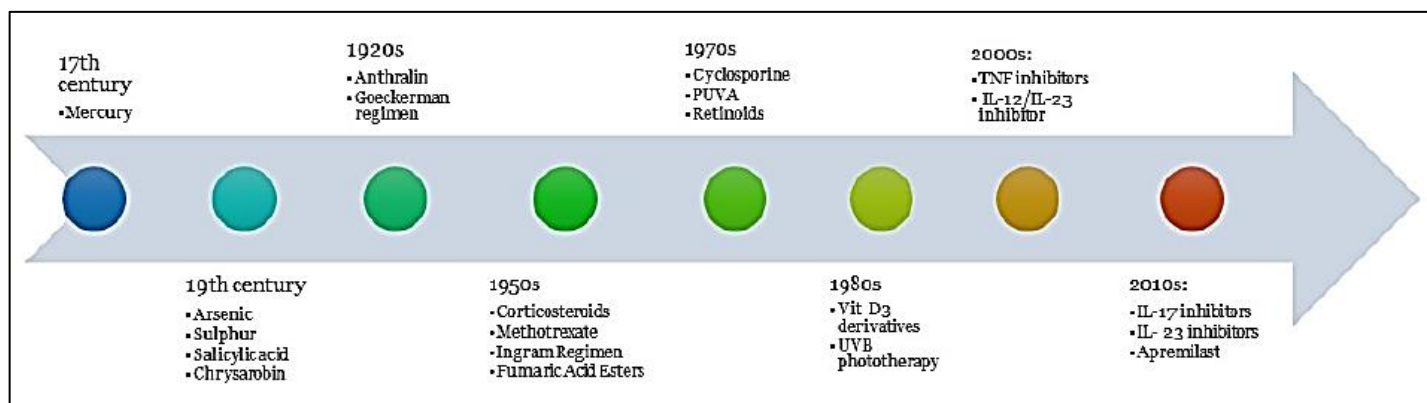


Рис. Эволюция подходов к лечению пациентов с псориазом [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С изобретением генно-инженерных биологических препаратов и малых молекул, бесспорно, началась новая эпоха в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза: стало возможным более безопасно добиваться клинического улучшения в течении заболевания и достигать более длительной клинической ремиссии. Вместе с тем, по причине недостаточной изученности этиологии и патогенеза псориаза, все еще не

существует универсального средства, которое бы позволило полностью излечить это заболевание. Именно поэтому учеными всего мира не прекращается проведение множественных клинических испытаний и поиск новых, еще более эффективных и безопасных препаратов [4, 8, 12, 15].

ЛИТЕРАТУРА

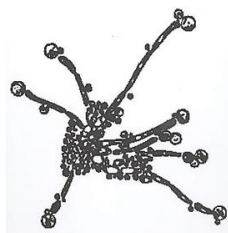
1. Brajac I., Gruber F. History of psoriasis. Psoriasis – a systemic disease. Intechopen, 2012: 57-68. doi.org/10.5772/27640
2. Olejnik M, Adamski Z, Dorocka-Bobkowska B. Psoriasis: from antiquity to the present. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2023; 89 (1): 149-153. doi: 10.25259/IJDVL_1200_2021
3. Baker B.S. From arsenic to biologicals: a 200 year history of psoriasis. Garner Press, 2008.

4. Jukić Z., Rucević I., Barisić-Drusko V., Dujomir M. Historical development of local therapy of psoriasis vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2004; 12 (3): 191-5. PMID: 15369645
5. Cowden A., Van Voorhees A.S. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. *Treatment of Psoriasis.* Basel: Birkhäuser Basel, 2008: 1-9. doi.org/10.1007/978-3-7643-7724-3_1
6. Gruber F, Kastelan M, Brajac I. Psoriasis treatment--yesterday, today, and tomorrow. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2004; 12 (1): 30-4. PMID: 15072746
7. Amin M., Lee E.B., Tsai T.F., Wu J.J. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (3): adv00033. doi: 10.2340/00015555-3387
8. Reid C., Griffiths C.E.M. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta dermatovenerologica.* 2020; 100 (3): 69-79. doi.org/10.2340/00015555-3386
9. Di Meglio, P., Villanova, F., Nestle, F.O. Psoriasis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2017.
10. Shi C.R., Nambudiri V.E. Arsenic in dermatology – from dermatologic therapy to carcinogen. *JAMA dermatology.* 2017; 153 (9): 905-905. doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2658
11. Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Современная антицитокиновая терапия псориаза: перспективы и прогнозы (Обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2020; 20 (5): 154-163. [Baltabaev M.K., Baltabaev A.M. Modern anti-cytokine psoriasis therapy: prospects and forecasts (literature review). *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University.* 2020; 20 (5): 154-163. (In Russ.)].
12. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020; 96 (3): 07-26. [Olisova O.Yu., Anpilogova E.M. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020; 96 (3): 07-26. (In Russ.)]. doi.org/10.25208/vdv1162
13. Аликбаев Т.З., Фролова Е.В., Гулордава М.Д. и др. Современные представления о патогенезе, клинике 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. Hsu S.H., Tsai T.F. Evolution of the inclusion/exclusion criteria and primary endpoints in pivotal trials of biologics and small oral molecules for the treatment of psoriasis. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2020; 13 (3): 211-232. doi.org/10.1080/17512433.2020.1743175
15. Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *Jama.* 2020; 323 (19): 1945-1960. doi.org/10.1001/jama.2020.4006
16. Luo F., Lee Y-H., Ma W., et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-associated psoriasis: Facts and hypotheses. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2023; 26 (6): 1011-1014. doi.org/10.1111/1756-185X.14661
17. Wride A.M., Chen G.F., Spaulding S.L., et al. Biologics for psoriasis. *Dermatol. Clin.* 2024; 42 (3): 339-355. doi: 10.1016/j.det.2024.02.001
18. Jiang Y., Chen Y., Yu Q., Shi Y. Biologic and small-molecule therapies for moderate-to-severe psoriasis: focus on psoriasis comorbidities. *BioDrugs.* 2023; 37 (1): 35-55. doi: 10.1007/s40259-022-00569-z
19. Prignano F., Choi J., Pieper B., & Iversen L. Anti-tumor necrosis factor agents in psoriasis: addressing key challenges using biosimilars. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2020; 21 (1): 75-80. doi.org/10.1080/14712598.2020.1812576
20. Leone G.M., Mangano K., Petralia M.C., et al. Past, present and (foreseeable) future of biological anti-TNF alpha therapy. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (4): 1630. doi: 10.3390/jcm12041630
21. McInnes I.B., Anderson J.K., Magrey M., et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (13): 1227-1239. doi: 10.1056/NEJMoa2022516
22. Tokuyama M., Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *International journal of molecular sciences.* 2020; 21 (20): 7488. doi.org/10.3390/ijms21207488
23. Lee A., Scott L.J. Certolizumab pegol: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *BioDrugs.* 2020; 34: 235-244. doi.org/10.1007/s40259-020-00416-z
24. Strain J., Leis M., Lee K.O., Fleming P. Certolizumab pegol in plaque psoriasis: considerations for pregnancy. *Skin Therapy Lett.* 2021; 26 (2): 1-5. PMID: 33769772
25. Tokuyama M., Mabuchi T. Summary of certolizumab pegol in psoriasis including structural features, pharmacokinetics and treatment. *Immunotherapy.* 2024; 16 (5): 273-285. doi.org/10.2217/imt-2023-0058
26. Bubna A.K., Viplav V. Guselkumab - In Psoriasis and Beyond. *Dermatology Practical & Conceptual.* 2024; 14 (3). doi.org/10.5826/dpc.1403a181
27. Lopez-Sanchez C., Puig L. Guselkumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Immunotherapy.* 2020; 12 (6): 355-371. doi.org/10.2217/imt-2020-0040

28. *Ghoreschi K., Balato A., Enerbäck C., Sabat R.* Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* 2021; 397 (10275): 754-766. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00184-7
29. *Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E.* Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *American journal of clinical dermatology.* 2021; 22: 173-192. doi.org/10.1007/s40257-020-00578-0
30. *Berg S.H., Balogh E.A., Ghamrawi R.I., & Feldman S.R.* A review of secukinumab in psoriasis treatment. *Immunotherapy.* 2020; 13 (3): 201-216. doi.org/10.2217/imt-2020-0195
31. *Craig S., Warren R.B.* Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. *Expert opinion on biological therapy.* 2020; 20 (6): 549-557. doi.org/10.1080/14712598.2020.1729736
32. *Simopoulou T., Tsiogkas S.G., Zafiriou E., Bogdanos D.P.* Secukinumab, ixekizumab, bimekizumab and brodalumab for psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs Today (Barc).* 2023; 59 (3): 135-167. doi: 10.1358/dot.2023.59.3.3419557
33. *Megna M., Potestio L., Ruggiero A., et al.* JAK Inhibitors in Psoriatic Disease. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2023; 16: 3129-3145. doi: 10.2147/CCID.S433367
34. *Sluczankowska-Glabowska S., Ziegler-Krawczyk A., Szumilas K. and Pawlik A.* Role of janus kinase inhibitors in therapy of psoriasis. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (19): 4307. doi.org/10.3390/jcm10194307
35. *Ighani A., Georgakopoulos J. R., Yeung J.* Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia.* 2020; 155 (4): 400-410. doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06643-2
36. *James J., Otto T., Gao J., Porter M.L.* Oral psoriasis therapies. *Dermatol. Clin.* 2024; 42 (3): 357-363. doi: 10.1016/j.det.2024.02.013
37. *Carrascosa J.M., Del-Alcazar E.* Apremilast for psoriasis treatment. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia.* 2020; 155 (4): 421-433. doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06684-5
38. *Nassim D., Alajmi A., Jfri A., Pehr K.* Apremilast in dermatology: A review of literature. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e14261. doi: 10.1111/dth.14261
39. *Sandhu V.K., Eder L., Yeung J.* Apremilast and its role in psoriatic arthritis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia.* 2020; 155 (4): 386-399. doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06640-7

Поступила в редакцию журнала 04.02.25

Принята к печати 12.02.25



Для цитирования: Ефимова Д.Д., Разнатовский К.И. Атопический дерматит у беременных: от этиологии до лечения (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (1): 13-20. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-13-20

For citation: Efimova D.D., Raznatovsky K.I. Atopic dermatitis in pregnant women: from etiology to treatment (literature review). Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (1): 13-20. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-13-20

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У БЕРЕМЕННЫХ: ОТ ЭТИОЛОГИИ ДО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ефимова Д.Д. (аспирант)*, Разнатовский К.И. (зав. кафедрой)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии), Санкт-Петербург, Россия

Атопический дерматит (АД) – гетерогенное кожное заболевание, характеризующееся разнообразной морфологией, локализацией и течением, является наиболее распространенным дерматозом во время беременности [1]. Хотя патогенез заболевания до конца не изучен, он считается сложным и определяется взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды, которые приводят к нарушению функции кожного барьера, иммунной системы на уровне кожи и всего организма, дисбиозу кожной микробиоты, а также свидетельствуют о значительном генетическом влиянии [2]. Во время беременности иммунная система перестраивается в сторону иммунного ответа, в котором доминируют Т-хелперы 2 (Th2), чтобы вызвать толерантность к плоду. Сам по себе атопический дерматит также является заболеванием, вызываемым Th2, поэтому беременные с АД имеют повышенный риск возникновения обострений дерматозов.

Диагностика атопического дерматита осуществляется на основании специфических критериев, которые учитывают анамнез пациента, наследственные факторы, а также клинические проявления заболевания.

При терапии АД у беременных и кормящих женщин важно учитывать не только тяжесть заболевания, но и такие факторы, как соблюдение режима, экономические и психосоциальные условия, а также влияние лечения на будущего ребенка.

Ключевые слова: атопический дерматит у беременных, беременность, атопический дерматит, дефект кожного барьера

ATOPIC DERMATITIS IN PREGNANT WOMEN: FROM ETIOLOGY TO TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

Efimova D.D. (postgraduate student), Raznatovsky K.I. (head of the department)

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

Atopic dermatitis (AD) is a heterogeneous skin disease characterized by diverse morphology, localization, and course, and is the most common dermatosis during pregnancy [1]. While the pathogenesis of the disease is not fully understood, it is considered complex and determined by the interaction of genetic and environmental factors that lead to impaired skin barrier function, immune system dysfunction at the level of the skin and the whole organism, dysbiosis of the skin microbiota, and also indicate a significant genetic influence [2]. During pregnancy, the immune system is remodeled towards a Th2-dominant immune response to induce tolerance to the fetus. Atopic dermatitis itself is also a Th2-driven disease, and therefore pregnant women with AD have an increased risk of exacerbations of skin disease.

Diagnosis of atopic dermatitis is made based on specific criteria that take into account the patient's history, hereditary factors, and clinical manifestations of the disease.

When pregnant and breastfeeding women with AD are treated, it is important to consider not only the severity of the disease, but also such factors as compliance with the regime, economic and psychosocial conditions, as well as the impact of the treatment on the future child.

Key words: atopic dermatitis in pregnant women, pregnancy, atopic dermatitis, skin barrier defect

Эпидемиология. Атопический дерматит (АД) является одной из наиболее распространенных форм аллергических заболеваний, особенно в развитых странах. Согласно статистике, 15-30% населения развитых стран страдают различными аллергиями, включая АД, что создает значительную социальную и

* Контактное лицо: Ефимова Дарья, e-mail: dashaskor@mail.ru

экономическую нагрузку на системы здравоохранения.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля атопического дерматита составляет 25-30%, что подчеркивает его распространенность и значимость в структуре аллергодерматозов. В то же время некоторые исследователи утверждают, что АД может поражать до 15% населения земного шара. Эти данные указывают на глобальный характер проблемы, требующей тщательного изучения механизмов развития заболевания и разработки эффективных методов профилактики и лечения.

Учитывая такие высокие показатели, терапия и динамическое наблюдение пациентов с атопическим дерматитом становятся одной из приоритетных задач современной медицины. Важное значение имеют не только своевременная диагностика и лечение заболевания, но и образовательные программы для населения, направленные на повышение осведомленности о профилактических мерах и возможностях терапии.

Среди детей АД диагностируется до 20% случаев, а среди взрослых – в 2-8% случаев. По данным Федерального статистического наблюдения, в 2018 г. в Российской Федерации заболеваемость атопическим дерматитом составила 188,2 случая на 100 000 населения, а его распространенность достигла 426,3 случая на 100 000 человек (0,4%) [1].

Наиболее высокая заболеваемость отмечается у детей в возрасте от 0 до 14 лет – 774,4 случая на 100 000 соответствующего населения, распространенность – 1589,4 случая на 100 000 (1,6%). Среди подростков от 15 до 17 лет заболеваемость составляет 374,1 случая на 100 000 человек, а распространенность – 1134,0 случая на 100 000 (1,1%) [1].

Изменения в гормональной и иммунной системах во время беременности могут провоцировать появление различных дерматозов, среди которых наиболее часто встречается АД. В 80% случаев атопический дерматит, возникающий в период беременности, является новым проявлением, а в 20% – представляют собой обострения или рецидивы уже существующего заболевания [2].

Этиология. К причинам развития атопического дерматита нельзя отнести только генетические факторы, поскольку его этиология является многофакторной и включает в себя взаимодействие генетических, иммунных и экологических аспектов. К генетическим факторам относятся мутации гена филаггрина и других структурных белков, нарушения в работе эпидермального барьера кожи, семейный анамнез аллергических заболеваний. В основе иммунных факторов важнейшим является T2 опосредованный иммунный

ответ, который характеризуется активацией и пролиферацией Th2 лимфоцитов, активацией врожденных лимфоидных клеток, участием провоспалительных цитокинов – IL-4, IL-5, IL-13.

Воздействие окружающей среды может спровоцировать и/или обострить заболевание у предрасположенных лиц. Контакт со средствами личной гигиены или профессиональными чистящими средствами, климат, загрязнение окружающей среды, пища и другие экзогенные факторы действуют совместно с генетическими и приобретенными нарушениями кожного барьера [1, 3].

Патогенез. В патогенезе атопического дерматита нельзя выделить какую-то одну причину, существует целый ряд факторов, способных оказывать влияние на его развитие.

В ходе геномных исследований был обнаружен тридцать один различный хромосомный локус, содержащий гены восприимчивости к АД. Было выделено несколько групп: наиболее важными являются гены, кодирующие структурные и функциональные белки эпидермиса, и гены, кодирующие белки, которые регулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ. Генные мутации в первой группе приводят к нарушению функции эпидермального барьера. Наиболее популярна из этой группы мутация гена филаггрина, считающегося одним из основных генов АД. Ген филаггрина расположен в комплексе генов эпидермальной дифференцировки на длинном плече хромосомы 1q21. Комплекс содержит 27 генов, 14 из которых экспрессируются во время окончательного процесса дифференцировки кератиноцитов и являются преимущественно белками в ороговевшей оболочке. Оставшиеся 13 генов, расположенных в пределах комплекса генов эпидермальной дифференцировки, являются генами, кодирующими белки, которые, вероятно, играют роль передатчиков сигналов во время процессов дифференцировки кератиноцитов и других клеток и тканей. Отмечено, что мутация может возникать у бессимптомных пациентов, и отсутствие мутировавшего гена не защищает от заболевания [4].

Помимо филаггрина, в патогенез атопического дерматита были вовлечены и другие компоненты кожного барьера, включая белки плотных контактов. Например, сниженная экспрессия клаудина-1 в пораженной коже пациентов с АД коррелировала с тяжестью заболевания. Кожа также вырабатывает пептиды защиты хозяина, которые регулируют и контролируют ее микробиом и запускают иммунные реакции хозяина, включая выработку воспалительных цитокинов. Уровни этих белков кожного барьера снижены или

нарушены в атопичной коже, что еще больше нарушает барьер. Кроме того, изменения в составе липидов кожи связаны с нарушением барьерной функции при АД, включая уменьшение длины цепи церамида, повышение уровня холестерина-3-сульфата и повышение уровня короткоцепочечных и мононенасыщенных свободных жирных кислот [5].

Дисбиоз также может иметь последствия для барьерной функции кожи. Клинические исследования показали, что трансэпидермальная потеря воды увеличивается при колонизации *Staphylococcus aureus* и положительно коррелирует с бактериальной нагрузкой, хотя направленность этого взаимодействия неизвестна. *S. aureus* использует различные секретирываемые факторы для нарушения барьера, включая протеазы, которые разрушают межклеточные связи и поробразующие токсины.

S. aureus также индуцирует активность протеаз хозяина, которые усугубляют дисфункцию барьера, разрушая структурные белки, такие как филаггрин и десмоглеин-1 [5].

При описании причин атопического дерматита невозможно избежать нарушений иммунной регуляции. Ранее были предложены две основные противоположные гипотезы патогенеза АД. Согласно гипотезе «снаружи внутрь», дисфункция эпидермального барьера запускает иммунную активацию; напротив, в соответствии с гипотезой «изнутри наружу», атопический дерматит в первую очередь управляется цитокинами с вторичной дисфункцией кожного барьера. Современный подход к определению патогенеза АД в настоящее время сосредоточен на интеграции этих двух механизмов и ориентирован на характеристику их взаимодействия [6].

Одним из ключевых процессов, наблюдаемых при атопическом дерматите, является склонность лимфоцитов CD4 к дифференциации по линии Th2. Это приводит к избыточной выработке цитокинов интерлейкин (IL) -4, IL-5 и IL-13, которые активируют синтез IgE-антител и эозинофилов в крови и тканях. Воспалительный процесс вызывает повреждение эпидермального барьера, что усугубляется его первичными дефектами.

Факторы, такие как механическое повреждение кожи, инфекции и хроническое воспаление, стимулируют кератиноциты к выработке провоспалительных цитокинов, включая тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25 и IL-33. Эти цитокины активируют иммунный ответ, связанный с Th2. TSLP через свой рецептор активирует незрелые дендритные клетки, усиливая их антиген-презентирующую функ-

цию. Также TSLP стимулирует активность и миграцию эозинофилов, усиливая продукцию IL-4, IL-5 и IL-13.

Длительная стимуляция цитокинов IL-4 и IL-13 подавляет синтез филаггрина в эпидермисе, что негативно влияет на структуру кожного барьера. Острый воспалительный процесс дополнительно нарушает синтез белков, участвующих в дифференцировке кератиноцитов, что препятствует восстановлению барьерной функции кожи [4].

Обострение АД во время беременности. Влияние беременности на возникновение или обострение атопического дерматита остается спорным вопросом. Считается, что заболевание чаще проявляется в первые два триместра, причем наиболее тяжелое течение наблюдается в первом триместре. В дальнейшем происходит адаптация иммунной системы к изменениям, связанным с гормональным фоном, развитием эмбриона и характером питания [7].

Ухудшение течения атопического дерматита во время беременности может быть обусловлено множеством факторов, включая физиологическую иммуносупрессию, гормональные изменения, нарушения кожного барьера, повышенную тревожность, заболевания желудочно-кишечного тракта и другие причины. При этом различные этиопатогенетические механизмы АД не исключают друг друга, а дополняют.

В настоящее время сочетание дисфункции эпидермального барьера и измененного иммунного ответа считается основным фактором развития АД, в том числе во время беременности [8].

Прогестерон играет ведущую роль, активируя дифференцировку Th0-клеток в Th2-клетки, что приводит к выработке цитокинов (IL-4, IL-10) и медиаторов воспаления, усиливающих чувствительность кожи. Кроме того, прогестерон снижает эффективность физиологических механизмов противомикробной защиты. Повышение уровня эстрогенов изменяет гидратацию кожи, содержание коллагена и гликозаминогликанов, что негативно сказывается на барьерной функции кожи и провоцирует зуд. Колебания уровня pH (кислотности) усиливают этот эффект: повышение pH активирует протеиназа-активируемый рецептор-2 (PAR-2), который играет важную роль в развитии зуда, дополнительно нарушая барьерные свойства кожи. Эти изменения создают условия, ухудшающие течение АД у беременных женщин [9].

Кроме того, у беременных с атопическим дерматитом отмечается увеличение бактериальной обсемененности кожи, в частности *Staphylococcus aureus* [10].

Важную роль в развитии и поддержании кожного воспаления играет психологический стресс. Согласно исследованиям, в 40-86% случаев стресс является основным триггером обострения АД [11]. Воздействие стресса приводит к увеличению выработки эндогенных глюкокортикостероидов, что нарушает целостность кожного барьера и снижает его защитные функции. Одним из ключевых гормонов, участвующих в защитных реакциях организма, является кортизол. Во время беременности его уровень физиологически повышается. Однако избыточная секреция кортизола на фоне стресса может способствовать развитию тяжелых патологий беременности и нарушений в формировании плода [11].

Во время беременности происходят значительные физиологические изменения, включая функциональную перестройку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это состояние подавляет секрецию и снижает кислотность желудочного сока. Гипотония затрагивает практически все отделы ЖКТ, что связано, во-первых, с нейрогормональными изменениями, в частности воздействием прогестерона на гладкую мускулатуру желудка и кишечника, а во-вторых, со смещением органов брюшной полости из-за увеличения матки.

Кроме того, во время гестации женщины часто сталкиваются с нерегулярным стулом и запорами, что приводит к хронической эндогенной интоксикации, ухудшающей течение беременности и утяжеляющей проявления атопического дерматита [12].

Клиническая картина. Клинические проявления атопического дерматита зависят от возраста пациента, что отражается на характере высыпаний, их локализации и течении заболевания.

В младенческом возрасте (обычно с 2-3 месяцев) дерматоз отличается острым или подострым течением. Основные симптомы включают эритематозные и эритематозно-сквамозные очаги, нередко сопровождающиеся экссудативными проявлениями, мокнутием и образованием серозных корочек, так называемых «молочных корок». Высыпания чаще всего появляются симметрично на лице, верхних и нижних конечностях, включая предплечья, запястья, локтевые и подколенные сгибы, а также на голеностопах.

В детском и подростковом периодах высыпания приобретают более хронический характер. Они локализуются на лице, шее, кистях, стопах, а при тяжелых формах – на груди и спине. Поражения кожи характеризуются эритематозно-сквамозными очагами, лихеноидными изменениями, шелушением, трещинами и экскориациями. На фоне сухости кожи появляются

папулезные элементы, включая перифолликулярные и лихеноидные папулы.

Во взрослом возрасте клиническая картина АД изменяется: острые экссудативные проявления уступают место эритематозно-сквамозным очагам с выраженной лихенификацией. Поражения чаще всего локализуются на разгибательных поверхностях конечностей, лице, шее, кистях и стопах, иногда затрагивая грудь и спину.

Для взрослых пациентов характерна выраженная сухость кожи, инфильтрация, шелушение, а также множественные экскориации и трещины, обусловленные интенсивным зудом.

Таким образом, клиническая картина атопического дерматита эволюционирует с возрастом, что требует индивидуализированного подхода к диагностике и лечению на каждом этапе жизни пациента [13].

Кожные проявления атопического дерматита у беременных имеют свои особенности. В большинстве случаев при обострении заболевания наблюдаются эритематозно-сквамозные высыпания с выраженной инфильтрацией, которые локализуются преимущественно на лице, шее и сгибательных поверхностях конечностей (на локтевых и подколенных ямках). Также могут отмечаться множественные экскориации с геморрагическими корками на поверхности. На фоне сухости кожи в очагах поражения могут присутствовать полигональные и фолликулярные папулы, которые образуют участки утолщения кожи и покрыты мелкопластинчатым шелушением [9].

Однако у некоторых пациенток на фоне обострения заболевания могут появляться либо классические пруригинозные высыпания, либо небольшие эритематозные папулы или пустулы на туловище и конечностях [14].

Локализация высыпаний в большинстве случаев носит ограниченный характер [9].

Одним из наиболее мучительных симптомов при обострении атопического дерматита является выраженный кожный зуд, который значительно влияет на психоэмоциональное состояние женщины и, как следствие, может негативно сказываться на течении беременности [15].

Постоянный зуд не только вызывает дискомфорт, но и усугубляет экзематозное воспаление, а также увеличивает риски присоединения вторичной инфекции.

Диагностика. Дерматологические симптомы атопического дерматита значительно меняются с возрастом, и пациенты демонстрируют уникальные осо-

бенности на разных этапах жизни. Поэтому при постановке диагноза крайне важно учитывать возраст пациента.

Выделяют основные и дополнительные диагностические критерии Hanifin J.M. и Rajka G.: для постановки диагноза «атопический дерматит» необходимо наличие трех основных и не менее трех дополнительных критериев.

Основные критерии:

- кожный зуд (сильный зуд, приступообразный, изнуряющий, ночной);
- типичная морфология и локализация поражения кожи (характерна симметричная локализация высыпаний, отличающаяся возрастной динамикой: обычно высыпания появляются на лице, голове, распространяясь с возрастом на шею, плечи, голени, локтевые и подколенные ямки);
- хроническое рецидивирующее течение (рецидивы под воздействием различных факторов, сезонность);
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников.

Дополнительные критерии:

- сухость кожи (ксероз);
- гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв или фолликулярный гиперкератоз;
- повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови;
- начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2 лет);
- склонность к кожным инфекциям (*Staphylococcus aureus*, *Herpes simplex*);
- локализация кожного процесса на кистях и стопах;
- экзема сосков;
- хейлит;
- рецидивирующие конъюнктивиты;
- симптом Денни-Моргана (дополнительная складка нижнего века);
- кератоконус;
- передняя субкапсулярная катаракта;
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;
- бледность/эритема лица;
- себорейная экзема;
- складки на передней поверхности шеи;
- зуд при повышенном потоотделении;
- обострение процесса и усиление зуда под влиянием провоцирующих факторов (шерстяная одежда, мыло, аллергены, ирританты, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.);
- перифолликулярная акцентуация;
- непереносимость пищи;
- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- белый дермографизм.

Лечение. Симптомы атопического дерматита существенно ухудшают качество жизни беременных женщин, снижая их физическую и умственную активность. Это создает значительные трудности для нормального течения беременности, родов и послеродового периода. Установлено, что у пациенток с этим дерматозом осложнения во время беременности, родов и в послеродовом периоде встречаются чаще, чем у здоровых женщин [15].

Тактика лечения напрямую зависит от степени тяжести и формы проявлений АД.

Наружная терапия. Базовая неспецифическая наружная терапия, которая может быть достаточной при легких формах, основана на использовании увлажняющих средств (эмоленгов), действие которых направлено на восстановление целостности кожного барьера, тем самым противодействуя ксерозу и уменьшая зуд. Повреждение кожного барьера при атопическом дерматите определяется различными факторами (генетическими и экологическими), которые во многом способствуют повышению активности протеазы на уровне рогового слоя. Регулярное ежедневное использование смягчающих средств увеличивает интервал между рецидивами и ослабляет интенсивность острых фаз с эффектом стероидосберегающего действия.

Топические глюкокортикостероиды. Для местной терапии применяют противовоспалительные препараты, такие как местные кортикостероиды, особенно в стадии обострения. Среди самых мощных местных стероидов есть клобетазола пропионат, но наиболее используемыми в клинической практике являются стероиды класса III, которые наносят на кожу однократно вечером (беклометазона дипропионат, бетаметазона валерат, флутиказона пропионат, мометазона фураат и др.). Проактивная терапия (например, применение дважды в неделю) полезна для поддержания контроля над заболеванием с течением времени и снижения рецидивов.

Трансдермальное всасывание стероидов ограничено при сохранении целостности кожного барьера, однако системные эффекты могут возникнуть у пациентов с атопическим дерматитом, особенно при использовании мощных глюкокортикостероидов (ГКС) под окклюзионными повязками или обработке больших участков кожи. Применение сильных или сверхсильных топических кортикостероидов в дозах, превышающих 300 г за весь период беременности, ассоциируется с более низкой массой тела новорожденного. Однако при исследованиях не выявили повы-

шенного риска преждевременных родов или врожденных пороков развития, связанных с использованием ГКС во время беременности [16].

Местные ингибиторы кальциневрина (крем пимекролимуса 1% и мазь такролимуса 0,03% и 0,1%) также являются важными противовоспалительными препаратами, особенно для применения на более чувствительных участках кожи (лицо, интертригинозные участки, аногенитальная область).

На сегодняшний день отсутствуют работы, посвященные влиянию ингибиторов кальциневрина на женскую фертильность. Однако авторы нескольких исследований изучали исходы беременности у женщин после трансплантации органов, получавших высокие пероральные дозы такролимуса до зачатия. При этом не было выявлено осложнений, связанных с фертильностью и зачатием.

Сообщается, что 50-70% такролимуса при пероральном приеме могут проникать через плацентарный барьер, что подтверждено измерениями уровня препарата в пуповинной крови при рождении. Тем не менее трансдермальная абсорбция такролимуса через кожу при стандартных дозах для лечения АД крайне ограничена, и системного накопления средства не наблюдается даже при ежедневном применении. Отмечено, что системные дозы такролимуса, используемые при трансплантации, значительно превышают таковые при atopическом дерматите [16].

Топические антибиотики. Микробиом кожи играет центральную роль в местной терапии. До 90% пациентов с АД имеют колонизацию кожи *S. aureus*. Бактериальные сообщества – антагонисты друг друга и изменяются в течение заболевания. Кожные обострения имеют видоспецифические особенности и сопровождаются увеличением колонизации *S. aureus*. При том, что лечение фузидиевой кислотой или мупироцином показано при бактериальной суперинфекции, было установлено, что лизаты грамотрицательных бактерий, такие как *Vitreoscilla filiformis*, улучшают течение atopического дерматита, уменьшая местное воспаление [16].

Системная терапия. Традиционная системная терапия включает кортикостероиды, циклоспорин А и другие иммунодепрессанты. Кортикостероиды следует использовать для кратковременного лечения (до 1 недели) в острой фазе, предпочтительно у взрослых с тяжелой формой atopического дерматита [17].

Терапия системными кортикостероидами у беременных женщин сопровождается побочными эффектами, аналогичными тем, что наблюдаются у небеременных. Однако для беременных особое значение

имеют такие риски, как повышенное артериальное давление, нарушение толерантности к глюкозе и высокая восприимчивость к инфекциям. При этом контролируемые исследования данных эффектов именно у беременных женщин не проводили.

Стероиды в целом не считаются тератогенными, но их воздействие на плод (при дозировке в среднем 20 мг/день) связано с задержкой внутриутробного роста. У женщин, у которых глюкокортикоиды недостаточно инактивируются при прохождении через плацентарный барьер, дети рождаются с меньшим весом. Тем не менее существуют данные, указывающие на повышенный риск развития расщелины неба у детей, чьи матери получали лечение стероидами в первом триместре беременности.

Высокие риски применения системных кортикостероидов для плода обусловлены изменениями уровня эндогенного кортизола в течение беременности. В этот период выработка эндогенного кортизола увеличивается в 2-4 раза по сравнению с уровнем до беременности. Одновременно происходит снижение активности 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы, которая контролирует физиологическую выработку кортизола у матери. Это приводит к усилению стероидного воздействия на плод, способствуя его органогенезу. Однако синтетические глюкокортикоиды также не подвергаются полной инактивации при прохождении через плацентарный барьер, что усиливает их влияние на плод [18].

Метотрексат является тератогенным и строго противопоказан во время беременности. При обследовании беременных женщин, подвергшихся воздействию метотрексата, выявили четкую картину врожденных пороков развития [19].

Антигистаминные препараты. Применение антигистаминных препаратов во время беременности требует осторожности. Гистамин играет важную роль в имплантации и развитии плода, а также в регуляции плацентарного кровотока. Поэтому прием антигистаминов может негативно повлиять на эти процессы, особенно в первом триместре, когда их использование наиболее ограничено [20].

Однако небольшие исследования цетиризина и лоратадина свидетельствуют об их хорошем профиле безопасности при пероральном применении у беременных женщин, страдающих atopическим дерматитом [19, 21].

Терапия ультрафиолетовым светом.

Ультрафиолетовое излучение оказывает местное иммуносупрессивное, иммуномодулирующее и про-

тивовоспалительное действие на кожу. Однако его использование связано с повышенным риском развития рака кожи. В то же время на сегодняшний день отсутствуют исследования, которые бы устанавливали связь между терапией УФА- или УФБ-светом и осложнениями беременности либо долгосрочными последствиями для плода [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наступление беременности можно рассматривать как один из триггерных факторов, провоцирующих обострение атопического дерматита. Это связано с иммунологической перестройкой организма, происходящей в период беременности, которая может усиливать воспалительные процессы в коже. Также влия-

ние оказывают психоэмоциональные перегрузки, гормональные и метаболические изменения. Обострение АД во время беременности может произойти на любом сроке.

Адекватное лечение атопического дерматита во время беременности крайне важно для снижения риска осложнений как для матери, так и для плода. Однако терапия в этот период представляет определенные трудности, так как отсутствуют значимые и хорошо контролируемые клинические исследования, изучающие влияние лечения АД у беременных женщин. Рекомендации специалистов включают консультирование пациенток с атопическим дерматитом еще до зачатия, чтобы минимизировать активность заболевания, а также избегать раздражающих факторов и аллергенов.

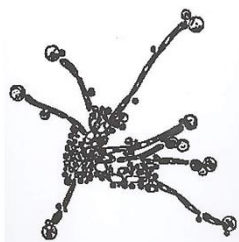
ЛИТЕРАТУРА

1. *Федеральные клинические рекомендации по атопическому дерматиту, 2023 г.* [Federal Clinical Guidelines for atopic dermatitis, 2023 (In Russ.).]
2. *Munera-Campos M., Carrascosa J.M.* Atopic dermatitis: fertility, pregnancy, and treatment perspectives. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2024; 25 (1):55-66. doi:10.1007/s40257-023-00821-4
3. *Torres T., Ferreira E.O., Gonçalo M., et al.* Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med. Port.* 2019; 32 (9): 606-613. doi:10.20344/amp.11963
4. *Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M.* Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 4130. doi:10.3390/ijms22084130
5. *Patrick G.J., Archer N.K., Miller L.S.* Which way do we go? Complex interactions in atopic dermatitis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2021; 141 (2): 274-284. doi:10.1016/j.jid.2020.07.006
6. *Facheris P., Jeffery J., Del Duca E., Guttman-Yassky E.* The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol. Immunol.* 2023; 20 (5): 448-474. doi:10.1038/s41423-023-00992-4
7. *Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А.* Комплексная терапия атопического дерматита у беременных. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19 (6): 847-854. [Shperling N.V., Shperling I.A. Complex therapy of atopic dermatitis in pregnant women. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2020;19 (6): 847-854. (In Russ.).] doi.org/10.17116/klinderma202019061847
8. *Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Левашова О.А. и др.* Изучение роли филаггрина в патогенезе атопического дерматита при беременности. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022; 1: 45-50. [Kandrashkina Y.A., Orlova E.A., Levashova O.A., et al. A study on the role of filaggrin in pathogenesis of atopic dermatitis during pregnancy. *Siberian Medical Review.* 2022; 1: 45-50. (In Russ.).] doi: 10.20333/25000136-2022-1-45-50
9. *Альбанова В.И., Петрова С.Ю.* Особенности ведения атопического дерматита у беременных. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2023; 99 (5): 29-40. [Albanova V.I., Petrova S.Yu. Features of management of atopic dermatitis in pregnant women. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2023; 99 (5): 29-40. (In Russ.).] doi:https://doi.org/10.25208/vdv13279
10. *Лоншакова-Медведева А.Ю., Монахов К.Н., Суворов А.Н., Лаврова О.В.* Микробиота кожи у беременных, страдающих атопическим дерматитом. *Казанский медицинский журнал.* 2016; 97 (2): 222-229. [Lonshakova-Medvedeva A.Yu., Monakhov K.N., Suvorov A.N., Lavrova O.V. The skin microbiota in pregnant women suffer-ing from atopic dermatitis. *Kazan Medical Journal.* 2016; 97(2): 222-229. (In Russ.).] doi.org/10.17750/KMJ2016-222
11. *Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А.* Нейроиммунные изменения при атопическом дерматите во время беременности. *Молекулярная медицина.* 2022; 20 (3): 41–46. [Kandrashkina Yu.A., Orlova E.A. Neuroimmune changes in atopic dermatitis during pregnancy. *Molekulyarnaya meditsina.* 2022; 20 (3): 41-46 (in Russ.).] https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-06

12. Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Штах А.Ф. Клиническая характеристика течения атопического дерматита при беременности. Медицинский совет. 2022;16 (6): 210-215. [Kandrashkina Ju.A., Orlova E.A., Shtach A.F. Clinical characteristics of the course of atopic dermatitis during pregnancy. Meditsinskiy Sovet. 2022;16 (6): 210-215. (In Russ.)]. doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-210-215.
13. Тамразова О.Б., Гуреева М.А., Кузнецова Т.А., Воробьева А.С. Возрастная эволюционная динамика атопического дерматита. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016; 2: 153-159. [Tamrazova O.B., Gureeva M.A., Kuznetsova T.A., Vorobeva A.S. Age evolutionary dynamics of atopic dermatitis. Pediatriya. 2016; 2: 153-159. (In Russ.)]
14. Rudder M., Lefkowitz E.G., Ruhama T. & Firoz E. A review of pruritus in pregnancy. Obstetric medicine, 2021; 14 (4): 204-210. doi.org/10.1177/1753495X20985366
15. Орлова Е.А., Виноградова О.П., Костина Е.М., Кандрашкина Ю.А. Тактика ведения больных атопическим дерматитом в период беременности. Лечащий Врач. 2021; 4 (24): 12-15. [Orlova E.A., Vinogradova O.P., Kostina E.M., Kandrashkina Y.A. Management of patients with atopic dermatitis during pregnancy. Lechaschy Vrach. 2021; 4 (24): 12-15. (In Russ.)] doi: 10.51793/OS.2021.36.70.002
16. Drljevic-Nielsen A., Heilskov S., Deleuran M.S., Vestergaard C. Immunosuppressive and immunomodulating therapy for atopic dermatitis in pregnancy: an appraisal of the literature. Ital. J. Dermatol. Venerol. 2024; 159 (1): 23-33. doi:10.23736/S2784-8671.23.07692-2
17. Salvati L., Cosmi L., Annunziato F. From emollients to biologicals: targeting atopic dermatitis. Int. J. Mol Sci. 2021; 22 (19):10381. doi:10.3390/ijms221910381
18. Дворянкова Е.В., Ткаченко О.Ю. Терапия атопического дерматита у беременных. Клиническая дерматология и венерология. 2021; 20 (6):88-94. [Dvoryankova E.V., Tkachenko O.Yu. Treatment of atopic dermatitis in pregnant women. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2021; 20 (6): 88-94. (In Russ.)] doi.org/10.17116/klin-derma20212006188
19. Vestergaard C., Wollenberg A., Barbarot S., et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2019; 33 (9): 1644-1659. doi.org/10.1111/jdv.15709
20. Клеменов А.В. Аллергические заболевания и беременность. Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 54-57. [Klemenov A.V. Allergic diseases and pregnancy. Lechaschi Vrach. 2023; 1 (26): 54-57. (In Russ.)]. doi.org/10.51793/OS.2023.26.1.010
21. Передкова Е.В., Себекина О.В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (37): 18-26. [Peredkova E.V., Sebekina O.V. The effect of pregnancy on the course of allergic diseases. Effective pharmacotherapy. 2019; 15 (37): 18-26. (in Russ.)]. doi 10.33978/2307-3586-2019-15-37-18-26

Поступила в редакцию журнала 24.02.25

Принята к печати 10.03.25



Для цитирования: Тен М., Шадривова О.В. Панова Ю.А., Десятник Е.А., Митрофанов В.С., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Шурпицкая О.А., Борзова Ю.В. Инвазивный аспергиллез у иммунокомпетентного пациента (описание клинического случая и обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (1): 21-27. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-21-27

For citation: Ten M., Shadrivova O.V., Panova Yu.A., Desyatnik E.A., Mitrofanov V.S., Ignatieva S.G., Frolova E.A., Shurpitskaya O. A., Borzova Y. V. Invasive aspergillosis in immunocompetent patient (description of the clinical case and literature review). Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (1): 21-27. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-21-27

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНОГО ПАЦИЕНТА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Тен М. (аспирант)*, Шадривова О.В. (доцент), Панова Ю.А. (clin. ординатор), Десятник Е.А. (врач-миколог), Митрофанов В.С. (зав. отд.), Игнатъева С.М. (в.н.с.), Фролова Е.В. (зав. лаб.), Шурпицкая О.А. (зав. лаб.), Борзова Ю.В. (зав. клиникой)

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

*Инвазивный аспергиллез (ИА) – тяжелое инфекционное заболевание, обусловленное грибами рода *Aspergillus*, возникающее преимущественно у иммунокомпрометированных больных. Однако все чаще ИА развивается у пациентов без выраженных нарушений иммунного ответа. Представлен клинический случай развития инвазивного аспергиллеза легких у иммунокомпетентного пациента. Проведен анализ публикаций в PubMed и Web of Science по данной проблеме.*

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, аспергиллез легких, иммунокомпетентные пациенты

INVASIVE ASPERGILLOSIS IN IMMUNOCOMPETENT PATIENT (DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW)

Ten M. (postgraduate student), Shadrivova O.V. (associate professor), Panova Yu.A. (clinical resident), Desyatnik E.A. (mycologist), Mitrofanov V.S. (head of the clinical department), Ignatieva S.M. (leading scientific researcher), Frolova E.V. (head of the laboratory), Shurpitskaya O.A. (head of the laboratory), Borzova Yu.V. (head of the clinic)

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

*Invasive aspergillosis (IA) is a severe infectious disease, which is caused by *Aspergillus* fungi, mostly affecting immunocompromised patients. However, cases of its development in patients excluding any clear impairment of the immune system are increased in literature and practice. We present a clinical case of development of invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient. Analysis of publications in PubMed and Web of Science on this issue was done.*

Key words: invasive aspergillosis, pulmonary aspergillosis, immunocompetent patients

ВВЕДЕНИЕ

Инвазивный аспергиллез (ИА) – тяжелое инфекционное осложнение, обусловленное плесневыми микромицетами, с преимущественным поражением легких [1, 2]. ИА является актуальной проблемой XXI века. Ежегодная заболеваемость в мире составляет > 300000 человек, при этом летальность остается чрезвычайно высокой и варьирует от 30%

* Контактное лицо: Тен Мён Су,
e-mail: dr.allergeek@gmail.com

до 95% [3]. В настоящее время ИА все чаще диагностируют у пациентов без классических факторов риска при отсутствии выраженных нарушений иммунных функций [4].

В статье описан клинический случай лечения иммунокомпетентного пациента с инфекцией, обусловленной *Aspergillus* spp., и приведен анализ публикаций на ноябрь 2024 года, посвященных данной проблеме.

Цель работы: описание клинического случая и обзор литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для постановки диагноза «инвазивный аспергиллез» использовали критерии EORTC/MSGERC, 2020 г. (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group Education and Research Consortium). Авторы провели анализ актуальных на декабрь 2024 г. публикаций, посвященных проблеме ИА у иммунокомпетентных лиц. Использовали базы PubMed, Elsevier, Wiley и e-library. Поиск информации осуществляли с помощью следующих ключевых слов: инвазивный аспергиллез у иммунокомпетентных пациентов, антимикотическая терапия, *Aspergillus* spp., *Aspergillus fumigatus*, invasive pulmonary aspergillosis (IPA).

Клиническое наблюдение.

Пациент З., 58 лет, длительно страдающий хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), госпитализирован в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова в сентябре 2024 г. с жалобами на общую слабость, одышку, сухой кашель.

Анамнез заболевания: в мае 2023 г. занимался сельскохозяйственными работами на дачном участке, включающими контакт с сеном с признаками плесневого поражения. Через несколько дней появились жалобы на кашель, одышку и нарастание лихорадки, в связи с чем госпитализирован в стационар по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови отмечали лимфоцитопению до $0,49 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) – до 544 мг/л. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлена картина двусторонней пневмонии, предположительно бактериальной этиологии. Иницирована антибактериальная терапия цефтриаксоном и левофлоксацином. В связи с наличием дыхательной недостаточности, обусловленной как тяжелым течением пневмонии, так и сопутствующей ХОБЛ, получал дексаметазон в течение четырех суток с постепенным снижением дозы (кумулятивная доза составила 240 мг при перерасчете на преднизолон). На фоне проводимого лечения достигнута положительная динамика в виде снижения температуры тела до субфебрильных цифр, снижения СРБ до 109 мг/л.

После отмены дексаметазона состояние пациента ухудшилось: рецидивировала лихорадка, выросла дыхательная недостаточность (ДН III). Антибактериальная терапия была дополнена меропенемом. В клиническом анализе крови в динамике отмечали нейтрофильный лейкоцитоз – $24 \times 10^9/\text{л}$; в биохимическом анализе крови – повышение уровня СРБ до 326 мг/л.

В посевах крови на стерильность роста микробиоты нет. При двукратном исследовании мокроты роста мицелиальных грибов и значимой бактериальной биоты не получено. На контрольной рентгенограмме грудной клетки определяли отрицательную динамику в виде появления субтотальной инфильтрации легочной ткани, в связи с чем была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК).

На КТ ОГК: множественные полисегментарные очаги и зоны инфильтрации с перифокальным снижением пневматизации легочной ткани (Рис. 1).



Рис. 1. КТ органов грудной клетки (от июня 2023 г.). Признаки полисегментарной пневмонии (перибронхиально в верхних отделах, множественные разнокалиберные от 1 до 9 мм уплотнения с размытыми контурами, очаги и зоны инфильтрации с перифокальным снижением пневматизации).

Пациент консультирован фтизиатром, туберкулез легких исключен.

В связи с сохраняющейся лихорадкой до $39,0^\circ\text{C}$ и нарастанием маркеров воспаления к терапии был добавлен ванкомицин – без эффекта. С учетом данных анамнеза (вероятный контакт с плесенью, ингаляция большого количества спор микромицетов), а также отсутствием эффекта от проводимой антибактериальной терапии, пациент был направлен в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова для обследования и определения дальнейшей тактики ведения.

При обследовании в микологической клинике выполнили диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). При микроскопии БАЛ выявлены элементы микромицета в виде гифов, ветвящихся под острым углом, при посеве – рост *Aspergillus fumigatus*, чувствительного к вориконазолу. На КТ

ОГК от июня 2023 г. – без значимой динамики. Провели дифференциальную диагностику для исключения системного заболевания соединительной ткани.

Учитывая полученные результаты лабораторного и инструментального обследования, диагностировали инвазивный аспергиллез легких. Начата терапия вориконазолом в стандартной дозе: 800 мг в первый день, далее – 400 мг/сутки. На фоне проводимого лечения отмечали значительную положительную динамику в виде нормализации температуры тела, частичного регресса кашля и одышки.

При контрольном исследовании в июле 2023 г. антиген *Aspergillus* в БАЛ отрицательный (индекс оптической плотности (ИОП) = 0,15). При микроскопии БАЛ элементов микромицетов не обнаружили, при посеве – рост *A. fumigatus*. В динамике на КТ ОГК отмечали уменьшение выраженности очагов по типу «матового стекла». Сохранились множественные фокусы и очаги, расположенные полисегментарно, преимущественно в верхних и средних отделах легких, участки повышенной воздушности по типу парасептальной эмфиземы в верхушках легких и по задней поверхности правого лёгкого с формированием булл до 29x24 мм. Дополнительных очаговых и инфильтративных изменений не выявили (Рис. 2).

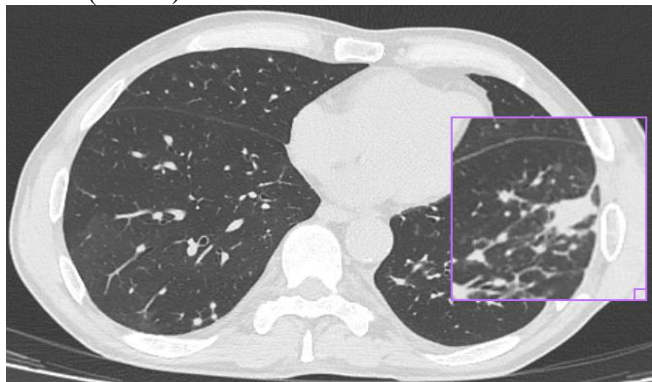


Рис. 2. КТ органов грудной клетки (07.2023 г.): множественные, фокусы и очаги, наиболее выраженные в левом легком, фокусы и очаги по типу «матового стекла» по периферии, участки повышенной воздушности по типу парасептальной эмфиземы в верхушках легких и по задней поверхности правого лёгкого с формированием булл.

Пациент амбулаторно продолжил антимикотическую терапию вориконазолом. Общая длительность курса составила 18 недель. В сентябре 2023 г. находился на контрольном обследовании в микологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова. При поступлении жалоб не предъявлял, самочувствие и состояние было удовлетворительным, респираторные симптомы отсутствовали. Отмечали выраженную положительную динамику радиологической картины в виде регресса ранее выявляемых фокусов консолидации по типу «матового стекла», ретикулярных изменений, а также появления на их месте очагов фиброза (Рис. 3).

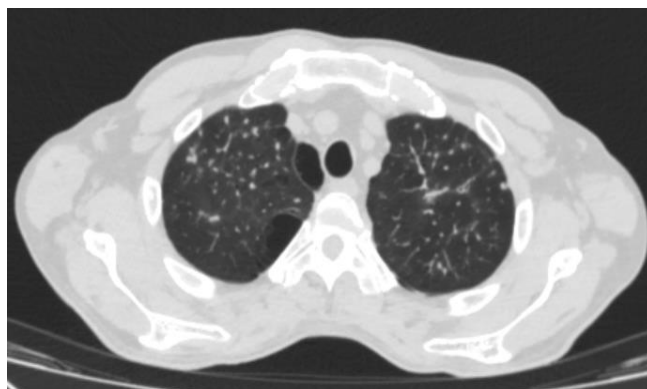


Рис.3. КТ органов грудной клетки (09.2023 г.): регресс ранее выявляемых фокусов консолидации с формированием на их месте очагов фиброза.

Результаты контрольного микологического исследования: антиген *Aspergillus* в БАЛ отрицательный (ИОП=0,11), при микроскопии и посеве БАЛ микромицеты не обнаружены. Диагностирована ремиссия ИА. Антимикотическая терапия была отменена. Повторно пациент обследован в микологической клинике через 3 месяца после окончания лечения. Лабораторных данных и лучевых признаков, указывающих на активность аспергиллезной инфекции, не выявили.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Наиболее частым возбудителем оппортунистических микозов у человека является *A. fumigatus*, вне семейства *Fumigati* клинически значимы *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. terreus* и *A. niger* [5, 6]. *A. fumigatus* распространен в европейской и американской популяциях, в то время как *A. flavus* занимает лидирующие позиции в азиатских странах, в частности вызывая рино-орбитально-церебральные инфекции [7]. В большинстве случаев при попадании в организм человека микромицеты колонизируют слизистые оболочки воздухоносных путей. Не являясь нормальным резидентом микробиома, элементы грибов элиминируются в рамках нормального иммунного ответа. Однако у иммунокомпрометированных лиц грибы рода *Aspergillus* проникают через эпителиальный барьер, приобретают способность к ангиоинвазии, формируя гифы, и вызывают инвазивную инфекцию.

ИА является серьезным осложнением у онкогематологических пациентов, отличается тяжелым течением, нарушает плановую терапию основного заболевания и увеличивает стоимость лечения [8]. Данные литературы свидетельствуют, что количество пациентов с высоким риском развития оппортунистических инфекций неуклонно возрастает. Одна из причин – широкое применение иммуносупрессивных препаратов и системных глюкокортикостероидов (ГКС) не только в онкогематологии, но

также в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, у реципиентов трансплантатов солидных органов и у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3]. Кроме того, применение новых медицинских технологий и улучшение качества оказываемой помощи способствуют увеличению продолжительности жизни тяжелых больных, в том числе находящихся в ОРИТ, вместе с этим расширяется когорта пациентов с высоким риском развития ИА [9].

Информация об ИА у онкогематологических больных широко представлена в научной литературе. Классическими факторами риска развития инвазивных микозов, согласно критериям EORTC/MSGERC (2020), являются: активно текущее онкогематологическое заболевание, требующее противоопухолевой терапии (консолидация/индукция ремиссии), и связанные с этим эпизоды агранулоцитоза (нейтропения – менее $0,5 \times 10^9$) более 10 дней; аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и реакция «трансплантат против хозяина», трансплантация солидных органов; терапия системными ГКС $\geq 0,3$ мг/кг длительностью более 3 недель в предшествующие 60 дней; тяжелые первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь, тяжелый комбинированный иммунодефицит); ВИЧ в стадии СПИД; использование иммуносупрессивных генно-инженерных биологических препаратов, а также лечение Т-клеточными (ингибиторы кальциневрина, фактора некроза опухоли и др.) и В-клеточными (ингибиторы Брутоновской тирозинкиназы) иммуносупрессорами [10].

Однако все чаще появляются данные о развитии аспергиллезной инфекции у относительно иммунокомпетентных лиц. Согласно Neulen J. и соавторов, в когорту негематологических больных с риском развития ИА входят: тяжелые пациенты в ОРИТ, больные с ХОБЛ, тяжелыми бактериальными или вирусными пневмониями, а также пациенты с терминальной стадией цирроза печени. В публикациях [11-13] отмечена существенная тенденция роста количества случаев ИА у тяжелых больных в ОРИТ. В своих работах Tassone F.S. с коллегами показали, что заболеваемость аспергиллезом в ОРИТ может достигать 6,9% [14]. Тем не менее диагностика грибковой инфекции у таких пациентов связана с определенными сложностями, поскольку клинические и лучевые проявления ИА неспецифичны и нередко схожи с признаками заболеваний легких другой этиологии. Эффективность серологических тестов у больных в ОРИТ ниже, чем в онкогематологической когорте, что существенно затрудняет своевременное распознавание инвазивного микоза. Кроме того, у пациентов в критиче-

ском состоянии часто отсутствует возможность качественного забора материала для микологического или гистологического исследования, что приводит к поздней либо даже посмертной постановке диагноза. Согласно результатам проведенного исследования [15], ИА был установлен при аутопсии у 40% пациентов. В 2012 г. Blot S.I. с соавторами выделили группы риска и предложили отдельные диагностические критерии «вероятного» ИА у больных в ОРИТ. К группе высокого риска отнесли пациентов с острой почечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом II типа, ожирением или стеатозом печени, а также лиц с ХОБЛ или тяжелой астмой, получающих лечение в ОРИТ [4, 16].

Не менее актуальную проблему представляет ИА у пациентов с ХОБЛ [17]. Глобальная частота ИА у этой категории больных варьирует от 1,3% до 3,9% от всех случаев обращений в стационары, летальность остается крайне высокой и может достигать 80% [18, 19]. К группе высокого риска развития аспергиллезной инфекции в этой когорте относят пациентов с одной из следующих характеристик [1]: тяжелое течение ХОБЛ (GOLD grade III или IV (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)); необходимость в госпитализации в ОРИТ или лечении системными ГКС (20 мг/сутки по преднизолону и более); предшествующая или текущая терапия ГКС в высокой кумулятивной дозе (более 700 мг); острая почечная недостаточность. Согласно данным регистра больных инвазивным аспергиллезом, созданном на кафедре клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ [20], наиболее частым возбудителем ИА у пациентов с ХОБЛ является *A. fumigatus*. На его долю приходится 41% выявленных случаев, *A. niger* – 31% случаев, реже обнаруживают *A. flavus* и др. Клиническими признаками являются: лихорадка ≥ 3 -х суток, рефрактерная к антибактериальной терапии (АБТ); плеврит; боли в грудной клетке; увеличение количества мокроты; нарастание дыхательной недостаточности, несмотря на адекватную АБТ; кровохарканье [8, 19, 21]. Поскольку клинические и КТ-признаки неспецифичны, во всех случаях при подозрении на ИА показано микологическое и серологическое обследование.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что бактериальные ко-инфекции являются наиболее распространенными осложнениями тяжелой вирусной пневмонии. Однако в последние годы грибковые осложнения приобретают все большую актуальность. Так, в 2018 г. тяжелая форма гриппа была признана значимым фактором риска развития ИА [22]. В работе Shi C. и коллег от 2022 г. ассоциированный с гриппом ИА был диагностирован у 19% больных, при этом летальность со-

ставила 53%, что на 28% превышало показатели пациентов без грибковой суперинфекции [23]. Тем не менее сведения о распространенности ассоциированного с гриппом ИА широко варьируют в зависимости от региона и объемов проведенных микологических исследований [23-26]. Например, в Тайване частота ИА среди пациентов с тяжелым гриппом, госпитализированных в ОРИТ, достигала 11% [27], в Канаде – 7% [28]. В то же время в европейских многоцентровых ретроспективных исследованиях показаны более низкие показатели (от 1 до 2%), что, вероятно, связано с низкой настороженностью врачей в отношении грибкового осложнения и недостаточным объемом микологических исследований [29, 30].

Недавняя пандемия, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, безусловно, повысила осведомленность специалистов о возможном развитии ИА у пациентов с COVID-19 и у больных в критическом состоянии, нуждающихся в искусственной вентиляции легких [31]. Согласно метаанализу, включающему 18 проспективных исследований и 2953 тяжелых больных с COVID-19, общая частота COVID-ассоциированного ИА (COVID-ИА) составила 15,1% [28]. В отличие от ассоциированного с гриппом ИА, COVID-ИА обычно диагностировали на более поздних сроках: медиана времени от поступления в ОРИТ до постановки диагноза составляла 6-8 дней [31-34]. И, несмотря на меньшую частоту ангиоинвазивных форм при ассоциированном с гриппом ИА (20% против 60%), уровень смертности у этих пациентов был сопоставимым [35, 36].

Таким образом, риск развития ИА у пациентов без классических факторов риска во многом определяется наличием сопутствующей патологии. В 2018 г. Ullmann A. J. и соавторы, в рамках клинического руководства (ESCMID-ECMM-ERS), предложили рассматривать ИА у иммунокомпетентных пациентов как самостоятельную форму заболевания с собственными, нестандартными факторами риска [1].

Среди них эксперты выделили следующие наиболее значимые фоновые состояния: острый респираторный дистресс-синдром; ХОБЛ (GOLD grade III-IV) или бронхоэктатическая болезнь; вирус-ассоциированная пневмония, в т.ч. вызванная COVID-19; тяжелая бактериальная инфекция; хирургическое вмешательство; недостаточное питание или кахексия; пребывание в ОРИТ; хроническая сердечная недостаточность; тяжелый алкогольный гепатит или цирроз печени. Неспецифическая клиническая картина и отсутствие типичных рентгенологических признаков могут отсрочить диагностику, что нередко приводит к летальному исходу. Авторы отмечают необходимость повышения уровня осведомленности практикующих врачей о возможности развития ИА у пациентов без классических факторов риска, что позволит как осуществлять своевременную диагностику грибковой инфекции, так и избежать серьезных осложнений, в том числе фатальных [1, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай показывает, что особенности окружающей среды, включающие наличие повышенной концентрации спор микромицета во вдыхаемом воздухе, могут быть дополнительным условием для развития инвазивного аспергиллеза у пациентов с ХОБЛ. При подозрении на инвазивный аспергиллез рекомендовано комплексное обследование, включающее микологическую и серологическую диагностику. В течение курса терапии следует осуществлять динамическое наблюдение, включающее радиологическое обследование, и, при необходимости, повторные микологические исследования. Критериями отмены противогрибковой терапии являются регресс клинических и радиологических симптомов инвазивного аспергиллеза и отсутствие лабораторных признаков инфекции.

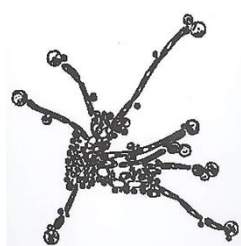
ЛИТЕРАТУРА

1. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdoglu S., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24: e1-e38. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.002
2. Ledoux M.P., Guffroy B., Nivoix Y., et al. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2020; 41 (1):80-98. doi:10.1055/s-0039-3401990
3. Heylen J., Vanbiervliet Y., Maertens J., et al. Acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical presentation and treatment. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2024; 45 (1): 69-87. doi: 10.1055/s-0043-1777769
4. Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Шадривова 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. [Khostelidi S.N., Kozlova O.P., Shadrivova O.V., et al. Invasive mycoses in intensive care units (analysis of registry data and literature review). *Problems in Medical Mycology*. 2024; 26 (1): 3-21. (In Russ).]. doi:10.24412/1999-6780-2024-1-3-21

5. *Lamoth F. Aspergillus fumigatus*-related species in clinical practice. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 683. doi: 10.3389/fmicb.2016.00683
6. *Badiee P., Boekhout, T., Mahmoudabadi, A.Z., et al.* Multicenter study of susceptibility of *Aspergillus* species isolated from Iranian university hospitals to seven antifungal agents. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (3): e0253921 doi: 10.1128/spectrum.02539-21
7. *Chakrabarti A., Chatterjee S.S., Das, A., Shivaprakash, M.R.* Invasive aspergillosis in developing countries. *Med. Mycol.* 2011, 49 (1): S35-S47. doi: 10.3109/13693786.2010.505206
8. *Шадринова О.В.* Клинико-иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза: дисс ... канд. мед. наук: 03.02.12 14.03.09. СПб., 2015: 126 с. [Shadrivova O.V. Clinical and immunological features of invasive aspergillosis: dis... Candidate of Medical Sciences: 03.02.12 14.03.09. St. Petersburg, 2015: 126 p. (In Russ.)].
9. *Lass-Flörl C.* The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses.* 2009; 52 (3): 197-205. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01691
10. *Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al.* Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008
11. *Meersseman W., Vandecasteele S.J., Wilmer A., et al.* Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 621-5. doi: 10.1164/rccm.200401-093OC
12. *Baddley J.W., Stephens J.M., Ji X., et al.* Aspergillosis in intensive care unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13 (01): 29. doi: 10.1186/1471-2334-13-29
13. *Tortorano A.M., Dho G., Prigitano A., et al.* Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses* 2012; 55 (01): 73-79. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02044.x
14. *Taccone F.S., Van den Abeele A.M., Bulpa P., et al.* Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit. Care.* 2015; 19 (01): 7. doi:10.1186/s13054-014-0722-7
15. *Tejerina E.E., Abril E., Padilla R., et al.* Invasive aspergillosis in critically ill patients: an autopsy study. *Mycoses.* 2019; 62 (08): 673-679. doi: 10.1111/myc.12927
16. *Blot S.I., Taccone F.S., Van Den Abeele A.M., et al.* A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 56-64. doi. org/ 10. 1164/ rccm.201111- 1978OC.
17. *World Health Organization* Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Report. (accessed on 6 November 2024); 2024. Available online: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
18. *Hammond E.E., McDonald C.S., Vestbo J., Denning D.W.* The global impact of *Aspergillus* infection on COPD. *BMC Pulm Med.* 2020; 20 (1): 241. doi: 10.1186/s12890-020-01259-8
19. *Otu A., Kosmidis C, Mathioudakis A.G., et al.* The clinical spectrum of aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Infection.* 2023; 51 (4): 813-829. doi: 10.1007/s15010-022-01960-2
20. *Шадринова О.В., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н.* Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620879 Российская Федерация. «Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов» («База данных по результатам консультаций НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина»): № 2023620528: заявл. 01.03.2023: опублик. 14.03.2023;/ заявитель ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. – EDN VPJAHY. [Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Klimko N.N. Certificate of state registration of the database №2023620879 Russian Federation. "Invasive aspergillosis in adult patients" ("Database on the results of consultations of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology"): №2023620528: application 03.01.2023: publ. 03.14.2023; applicant NWSMU named after I.I. Mechnikov MH of RF. – EDN VPJAHY. (In Russ)].
21. *Guo L., Wu X., Wu X.* *Aspergillus* infection in chronic obstructive pulmonary diseases. *Clinical Respiratory J.* 2023; 17 (3): 129-138. doi.org/10.1111/crj.13585
22. *Schauvveliegh A.F.A.D., Rijnders B.J.A., Philips N., et al.* Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (10): 782-792. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1
23. *Shi C., Shan Q., Xia J., et al.* Incidence, risk factors and mortality of invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses.* 2022; 65 (02): 152-163. doi: 10.1111/myc.13410
24. *Alshabani K., Haq A., Miyakawa R., et al.* Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: report of two cases and systematic review of the literature. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2015; 9 (01): 89-96. doi: 10.1586/17476348.2015.996132
25. *Van de Veerdonk F.L., Kolwijck E., Lestrade P.P.A. et al.* Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (04): 524-527. doi: 10.1164/rccm.201612-2540LE

26. *Vanderbeke L., Janssen N.A.F., Bergmans D.C.J.J. et al.* Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSAFLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (06): 674-686. doi: 10.1007/s00134-021-06431-0
27. *Wu C.J., Cia C.T., Wang H.C., et al.* Clinical and microbiological characteristics of culture-positive, influenza-associated pulmonary aspergillosis: a single-center study in southern Taiwan, 2016-2019. *J. Fungi (Basel).* 2022; 8 (01): 49. doi: 10.3390/jof8010049
28. *Schwartz I.S., Friedman D.Z.P., Zapernick L., et al.* High rates of influenza-associated invasive pulmonary aspergillosis may not be universal: a retrospective cohort study from Alberta, Canada. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (07): 1760-1763. doi.org/10.1093/cid/ciaa007
29. *Coste A., Frérou A., Raute A., et al.* The extent of aspergillosis in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit. Care Med.* 2021; 49 (06): 934-942. doi: 10.1097/CCM.0000000000004861
30. *Martin-Loeches I., J. Schultz M., Vincent J.L., et al.* Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (01): 48-58. doi: 10.1007/s00134-016-4578-y
31. *Prattes J., Koehler P., Hoenigl M., ECMM-CAPA Study Group.* COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: regional variation in incidence and diagnostic challenges. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (11): 1339-1340. doi: 10.1007/s00134-021-06510-2
32. *Feys S., Almyroudi M.P., Braspenning R. et al.* A visual and comprehensive review on COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA). *J. Fungi (Basel)* 2021; 7 (12): 1067. doi: 10.3390/jof7121067
33. *Gangneux J.P., Dannaoui E., Fekkar A. et al.* Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (02): 180-190. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00442-2.
34. *Janssen N.A.F., Nyga R., Vanderbeke L., et al.* Multinational observational cohort study of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (11): 2892-2898. doi: 10.3201/eid2711.211174
35. *White P.L., Dhillon R., Cordey A., et al.* A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019-associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (07): e1634-e1644. doi: 10.1093/cid/ciaa1298
36. *Bartoletti M., Pascale R., Cricca M. et al.* Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (11): e3606-e3614. doi: 10.1093/cid/ciaa1065
37. *Шадринова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А. и др.* Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022; 24 (4): 295-302. [Shadrivova O.V., Rachina S.A., Strelkova D.A. Invasive aspergillosis in patients with COVID-19 in intensive care units: results of a multicenter study. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2022; 24 (4): 295-302. (In Russ.)]. doi:10.36488/cmasc.2022.4.295-302

Поступила в редакцию журнала 03.02.25
Принята к печати 12.02.25



Для цитирования: Шляга И.Д., Колчанова Н.Э., Межейникова М.О., Ковалев А.А., Шевченко Н.И., Чмыхова И.А., Рыбакова А.Б. Микробиологический профиль слизистой оболочки ротоглотки у пациентов с различной соматической патологией. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (1): 28-33. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-28-33

For citation: Shlyaga I.D., Kolchanova N.E., Miazheinskaya M.O., Kovalev A.A., Shevchenko N.I., Chmikhova I.A., Rybakova A.B. Microbiological profile of the oropharyngeal mucosa in patients with various somatic pathologies Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (1): 28-33. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-28-33

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОГЛОТКИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Шляга И.Д. (зав. кафедрой), Колчанова Н.Э. (доцент), Межейникова М.О. (ассистент кафедры)*, Ковалев А.А. (старший преподаватель, инженер-программист), Шевченко Н.И. (доцент, зав. лаб.), Чмыхова И.А. (врач-бактериолог), Рыбакова А.Б. (врач клин. лаб. диагн., зав. отд.)

Гомельский медицинский университет (кафедра оториноларингологии с курсами офтальмологии и стоматологии; кафедра медицинской и биологической физики; центр науки, медицинской информации и клинических испытаний), Гомель, Республика Беларусь

В современной медицинской практике кандидоз представляет собой антропонозную оппортунистическую грибковую инфекцию, как правило, возникающую у людей со сниженным иммунитетом, отличающуюся полиморфизмом проявлений от бессимптомного кандидоносительства до генерализованных форм.

*В статье проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с соматической патологией за трехлетний период. Выявлена высокая частота встречаемости грибов рода *Candida* spp. среди пациентов с заболеваниями пищеварительной, эндокринной систем и крови. Наличие фарингомикоза среди пациентов с соматической патологией является фактором,отягощающим течение основного заболевания.*

Ключевые слова: микробиота, фарингомикоз, соматическая патология, грибковые заболевания

MICROBIOLOGICAL PROFILE OF THE OROPHARYNGEAL MUCOSA IN PATIENTS WITH VARIOUS SOMATIC PATHOLOGIES

Shlyaga I.D. (head of the department), Kolchanova N.E. (associate professor), Miazheinskaya M.O. (assistant of the department), Kovalev A.A. (senior lecturer, software engineer), Shevchenko N.I. (associate professor, head of laboratory), Chmikhova I.A. (bacteriologist), Rybakova A.B. (doctor of clinical laboratory diagnostics, head of the clinical department)

Gomel Medical University (Department of Otorhinolaryngology with courses in Ophthalmology and Dentistry; Department of Medical and Biological Physics; Center for Science, Medical Information and Clinical Trials), Gomel, Republic of Belarus

In modern medical practice, candidiasis is anthropo-nical opportunistic fungal infection, typically occurring in people with low immunity, the different polymorphism of manifestations from asymptomatic candidiasis to generalized forms.

*This study provides a retrospective analysis of the medical records of patients with somatic pathology over a three-year period. High incidence of *Candida* spp. fungi was found among patients with digestive, endocrine and blood diseases. The presence of pharyngomycosis in patients with somatic pathologies is a factor that complicates the main disease.*

Key words: microbiota, pharyngomycosis, somatic pathology, fungal diseases

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины микозы глотки представляют собой особо значимый научный интерес. Ингаляция спор грибов может влиять на развитие заболеваний дыхательной системы или усугубление течения уже имеющейся патологии, искажая клинику основного заболевания и, возможно, изменяя характер его течения и длительность

* Контактное лицо: Межейникова Марина Олеговна,
e-mail: miazheinskavamarina@gmail.com

проявления [1-3]. В то же время неинфекционные заболевания (НИЗ) – одна из основных проблем в области здравоохранения в XXI веке. Они имеют длительную продолжительность и, как правило, медленно прогрессируют. Четырьмя основными типами НИЗ являются сердечно-сосудистые (инфаркт миокарда, инсульт), онкогематологические, хронические респираторные (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) и эндокринные (сахарный диабет) болезни. Ежегодно от НИЗ умирает 38 млн. человек; более 40% (15,2 млн.) из них считают преждевременными смертями; 82% (12,5 млн.) случаев преждевременной смерти происходит в странах с низким и средним уровнем дохода; 16 млн. людей, умирающих от НИЗ, входят в возрастную группу до 70 лет [1-6]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), если не предпринять соответствующие меры, каждые 10 лет смертность от НИЗ будет возрастать в среднем на 17%. Эта группа болезней наносит огромный физический, экономический и моральный ущерб как пациентам и их семьям, так и государствам в целом. Сегодня в любой стране потери от НИЗ превышают государственные расходы на здравоохранение [1-6].

Кандидоз является антропонозной оппортунистической грибковой инфекцией, как правило, развивается у людей с нарушениями иммунного ответа и отличается полиморфизмом проявлений от бессимптомного кандидоносительства до генерализованных форм [5-7]. Доля микоз-ассоциированной патологии глотки невелика, однако значимость ее при прогрессирующей оппортунистической инфекции, а также хронических и аллергических заболеваниях дыхательных путей огромна. Важно, что воспалительные заболевания глотки занимают одно из ведущих мест в оториноларингологии и составляют около 26% посещений врача [5-10]. Грибковые заболевания верхних дыхательных путей встречаются значительно чаще, чем диагностируются. В структуре общесоматической патологии, такой как онкогематологические, эндокринологические, сердечно-сосудистые заболевания, а также состояния после трансплантации органов, растет выявляемость микозов глотки и, согласно данным различных авторов, колеблется от 4 до 42% [8-10]. Таким образом, изучение проблемы фарингомикоза на фоне различного рода соматической патологии имеет важное значение в медицинской практике [11-12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе медицинских государственных учреждений г. Гомеля: «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» (ГУ «ГОИКБ»), «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»), «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» (ГУ «ГОТКБ») проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов,

находившихся на лечении в период с 2020 г. по 2022 г. с различной соматической патологией которым проводили микроскопическое и микробиологическое исследование биологического материала из глотки.

Всем пациентам была выполнена микроскопия соскобов со слизистой оболочки глотки. Выделяли чистую культуру микроорганизмов согласно инструкции № 075-0210 «Микробиологические методы исследования биологического материала», утвержденной Министерством Здравоохранения Республики Беларусь 13.03.2010 г. Для обнаружения различных видов стрептококков использовали кровяной агар Шедлера, стафилококки выявляли на желточно-солевом агаре, для выделения грибов применяли среду Сабуро, для кишечной группы бактерий – среду Эндо. Посевы помещали в анаэробные статывы («Himedia», Индия) с пакетами «GasPak EZ CO2 Pouch System Sachets» для создания капнофильных условий и культивировали в течение суток при 37°C. При проведении культурального исследования и последующей идентификации выделенных чистых культур руководствовались общепринятыми правилами клинической микробиологии, используя принятые алгоритмы. Идентификацию выделенных культур осуществляли на основании комплекса морфологических, культуральных, биохимических, хемотаксономических признаков. Применяли хромогенный агар, позволяющий определить виды грибов рода *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Pichia kudriavzevii*, *Nakaseomyces glabrata* и *Candida* spp. Идентификацию аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполняли с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе «ATB Expression» («bioMérieux», Франция) с использованием следующих стрипов: rapid ID 32 STREPT – для стрептококков, ID 32 STAPH – для стафилококков, ID 32 C – для *Candida*, rapid ID 32 A – для анаэробов. Для регистрации результатов применяли прибор «miniAPI» («BioMérieux») [7].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ «Statistica for Windows» (version 10.0), «Stata» и «R-studio». Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – стандартное отклонение. При сравнении распределений качественных признаков использован критерий согласия Пирсона. При сравнении качественных признаков проведен расчет отношения шансов. Для оценки различий в попарно несвязанных выборках при ненормальном распределении применены U-критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса, при нормальном – T-критерий.

Цель исследования: ретроспективно изучить результаты микроскопического и микробиологического исследования фарингеального секрета пациентов стационара при различной соматической патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за трехлетний период проанализировали 916 медицинских карт пациентов в возрасте от 0 до 88 лет, находившихся на стационарном лечении в ГУ «ГОИКБ», ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», ГУ «ГОТКБ» с общесоматической патологией. Выборка была репрезентативна по полу и возрасту.

При анализе общей структуры соматической патологии за весь период наблюдения выявили преоб-

ладание пациентов с заболеваниями пищеварительной системы в анамнезе ($p < 0,05$) (Рис 1). При этом в 2022 г. для в ГУ «ГОИКБ» было характерно превалирование ВИЧ-инфекции (42,86%, $p < 0,05$), для ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» – заболеваний системы пищеварения (52,45%, $p < 0,05$), для ГУ «ГОТКБ» (в соответствии с профилем) – туберкулеза (55,56%, $p < 0,05$).

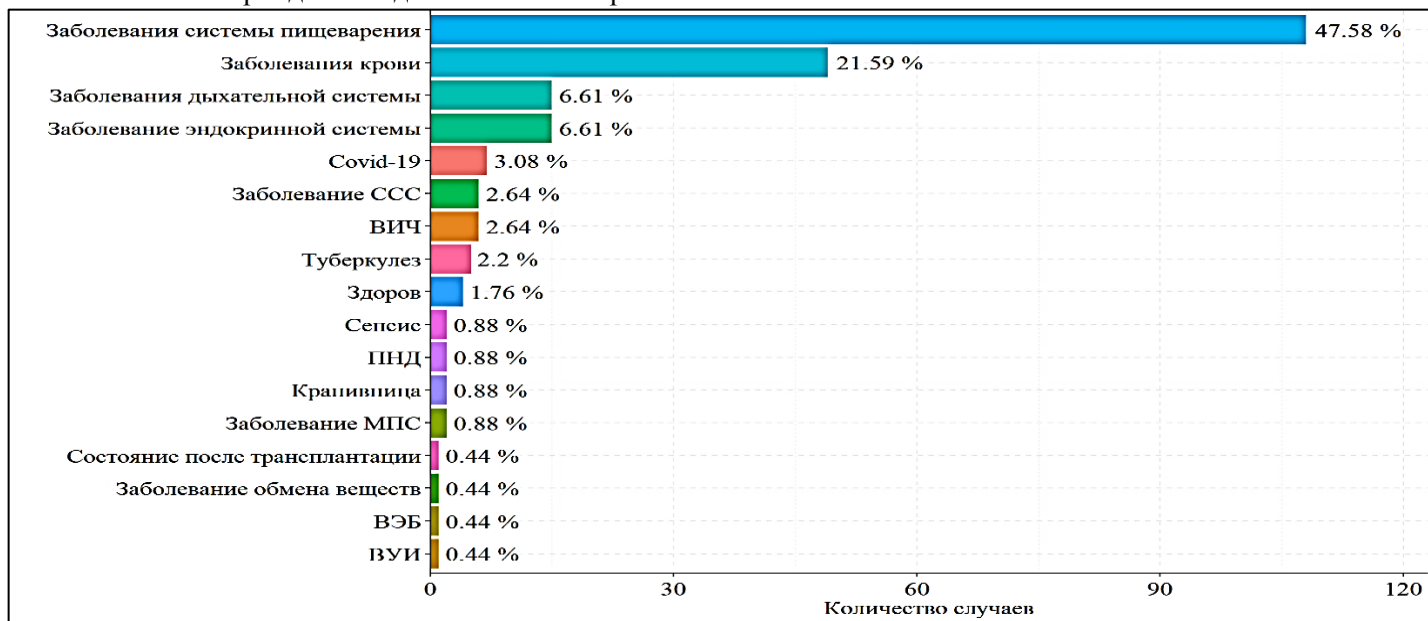


Рис. 1. Структура соматической патологии у пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2022 г.

В результате микроскопического исследования фарингеального секрета у всех пациентов был обнаружен псевдомицелий.

Анализ микробиологического профиля глотки у данных пациентов с соматической патологией позволил выявить преобладание грибов *Candida albicans*,

которые составили 54,41%, 52,54%, 45,09% ($p < 0,05$) в соответствующие годы, также наблюдали в 10,73% *Pichia kudriavzevii*, в 12,2% – *Enterobacter faecalis*. В 2022 г. вырос в 2 раза процент встречаемости *Klebsiella pneumoniae* (с 8,43% до 15,6%) и *Enterobacter faecalis* (с 8,05% до 14,6%) (Рис. 2-4).

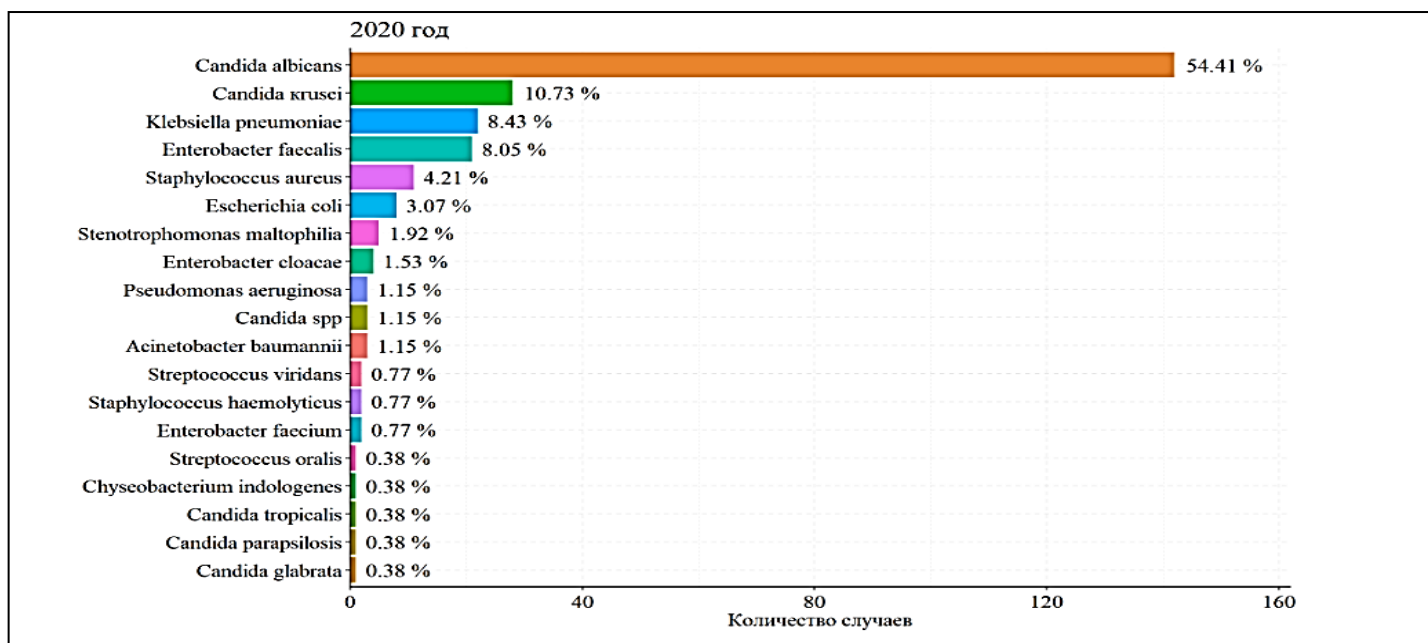


Рис. 2. Микробиологический пейзаж глотки при различной соматической патологии в 2020 г.

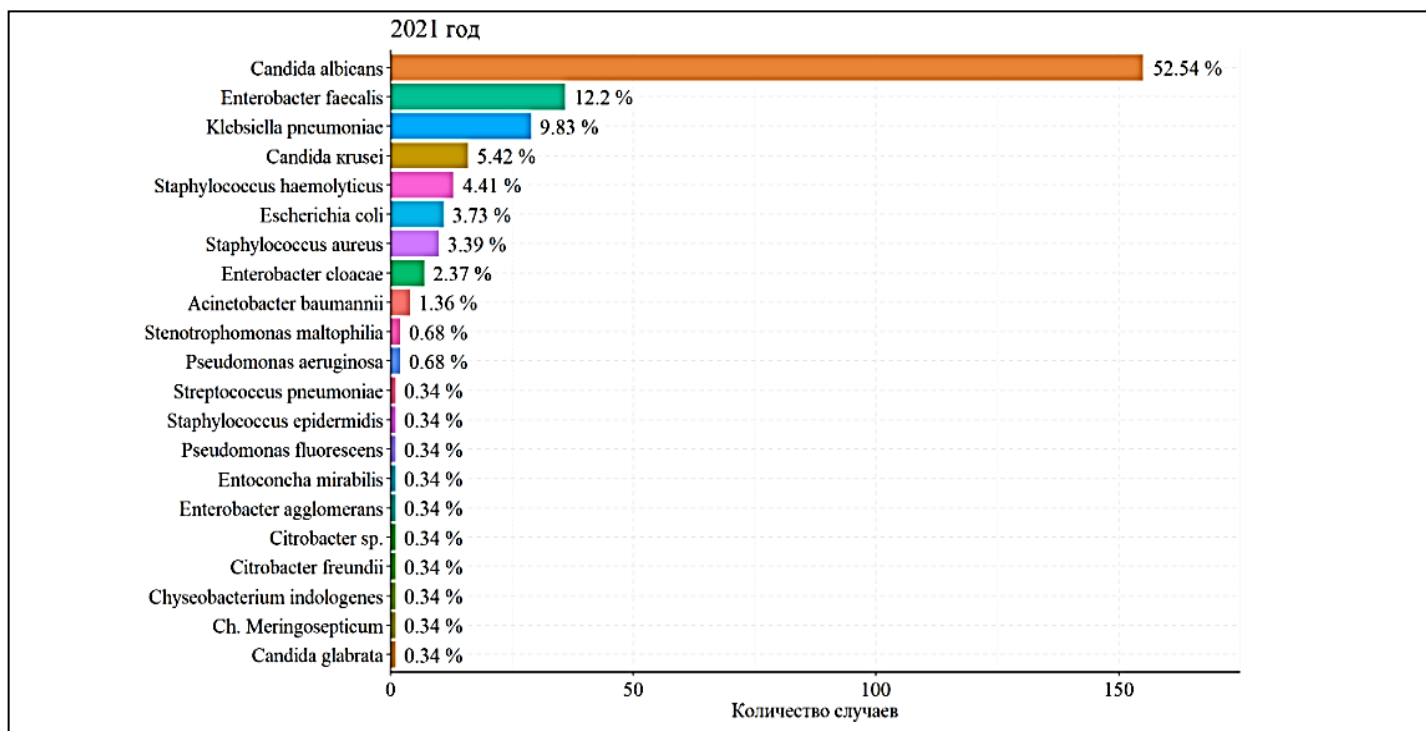


Рис. 3. Микробиологический пейзаж глотки при различной соматической патологии в 2021 г.

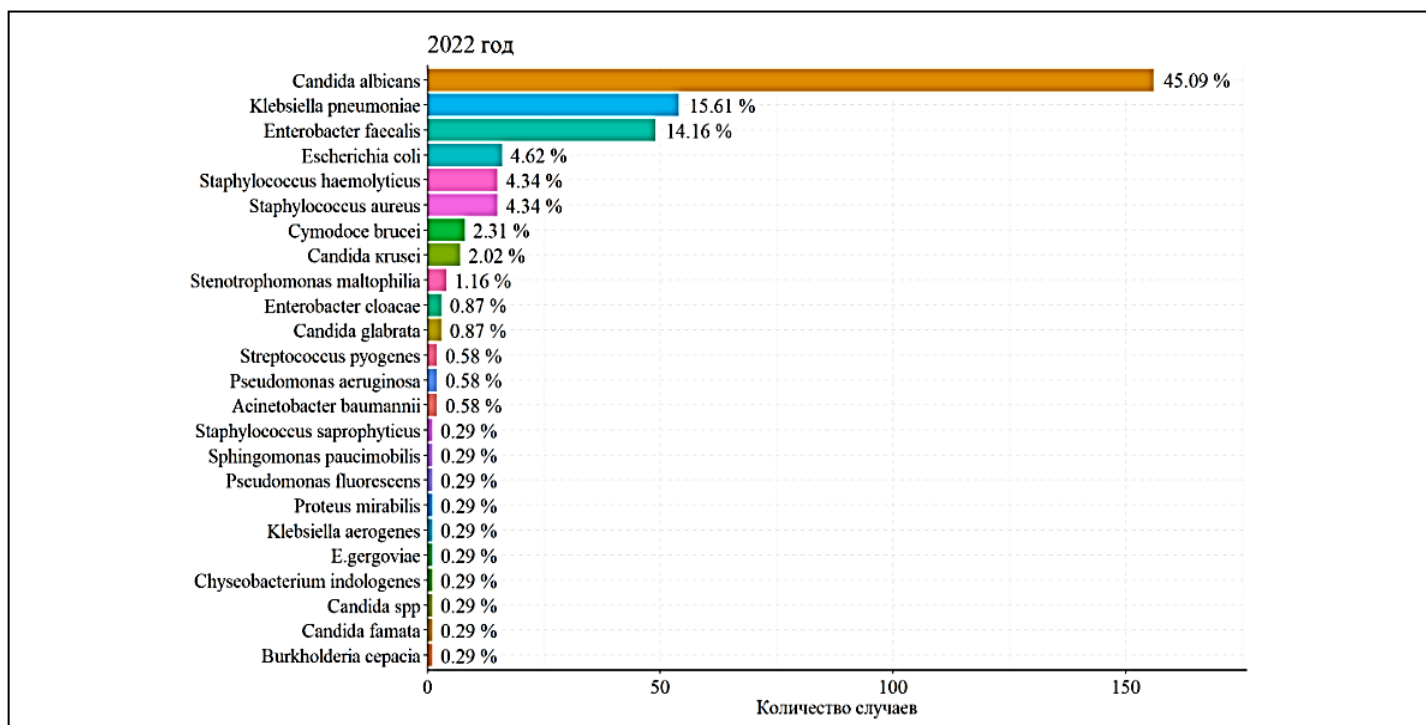


Рис. 4. Микробиологический пейзаж глотки при различной соматической патологии в 2022 г.

Все общесоматические заболевания, ассоциированные с грибковой инфекцией, были выделены в отдельную группу (Рис. 5). Установлено, что у большинства пациентов, имевших клинически значимый уровень колонизации грибами рода *Candida* (более

10^3 КОЕ/мл) для полости рта и глотки [9, 11-12], были заболевания системы пищеварения в анамнезе (44,96%, $p < 0,05$).

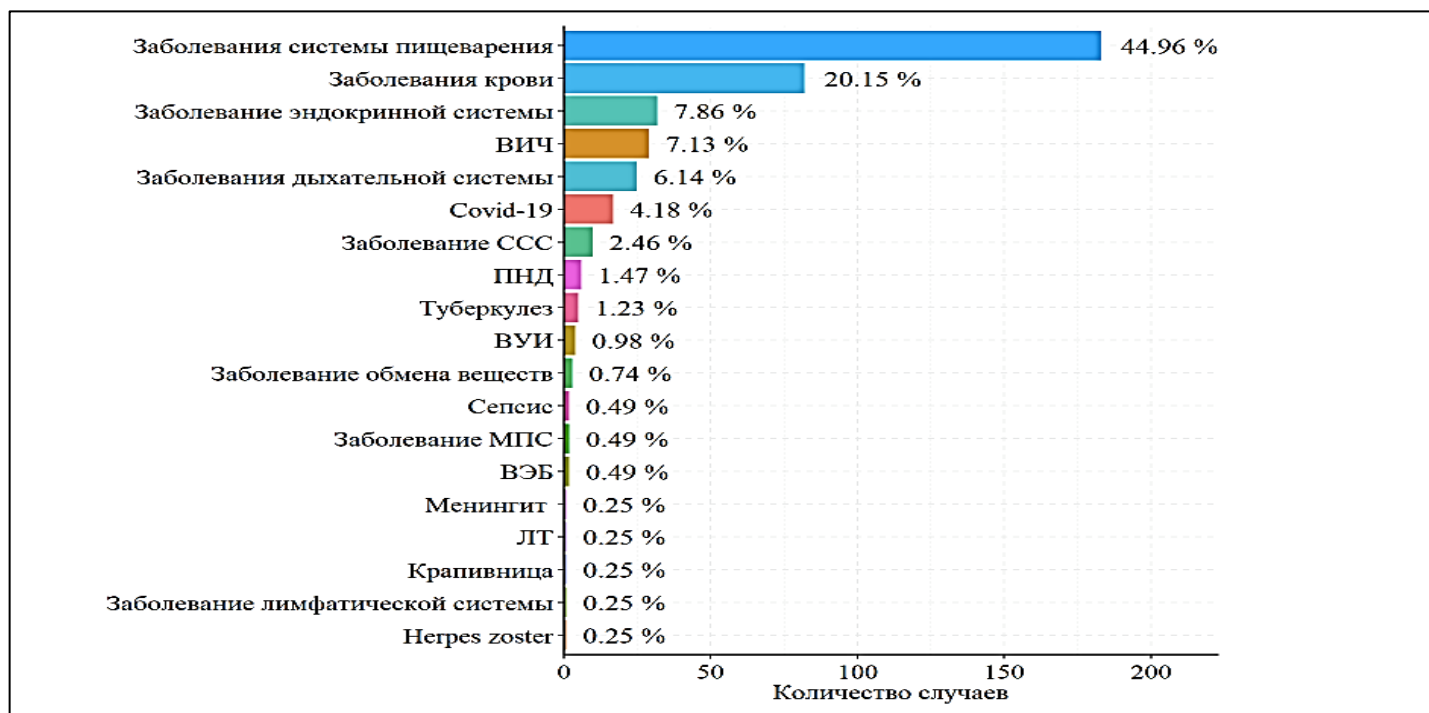


Рис. 5. Структура соматической патологии, ассоциированной с грибковой инфекцией.

В результате проведенного ретроспективного анализа (с 2020 г. по 2022 г.) 916 медицинских карт микоз глотки был диагностирован у 472 пациентов на основании проведенного микробиологического исследования с последующей видовой идентификацией возбудителя грибковой инфекции. Культуры грибов были представлены разными видами. Проанализированы количественные показатели колонизации глотки *Candida* spp., данные выражены в виде десятичного логарифма (lg КОЕ/мл) (табл. 1).

Таблица 1

Представители *Candida* spp., идентифицированные из глотки у пациентов с общесоматической патологией

Род	Виды	Число штаммов	lg КОЕ/мл	Частота встречаемости, %
<i>Candida</i> (472)	<i>C. albicans</i>	414	5,38±0,8	87,71
	<i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>C. glabrata</i>)	4	5±0,38	0,85
	<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>C. krusei</i>)	51	5±0,85	10,8
	<i>C. parapsilosis</i>	1	4	0,21
	<i>C. tropicalis</i>	1	5	0,21
	<i>Debaryomyces hansenii</i> (<i>C. famata</i>)	1	3	0,21

Самым распространенным представителем был *C. albicans*, являющийся наиболее изученным и патогенным возбудителем, но в то же время обладающий исходной чувствительностью к противомикробным препаратам. Согласно литературным данным, вторыми по частоте выделения от больных с различными формами кандидоза являются *N. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. Они обладают хорошей чувствительностью к современным антимикотическим

препаратам, но минимальная подавляющая концентрация лекарственных средств для них выше, чем для *C. albicans*. Отметим, что в проведенном исследовании были идентифицированы *P. kudriavzevii*, отличительной особенностью которых является крайне низкая чувствительность к флуконазолу, и вид грибов *D. hansenii* у пациента с онкогематологической патологией, вызывающий кандидозы значительно реже (в литературе описаны лишь единичные случаи) [7].

Как известно, нарушение баланса микробиоты тесно связано с многочисленными заболеваниями организма человека. Полученные данные за трехлетний период в ходе анализа соматической патологии и микробиоты глотки позволили выявить высокую частоту встречаемости грибов рода *Candida* (91%, n=472) у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы (44,96%, n=183), что может свидетельствовать о наличии метаболической оси «глотка-кишечник», а также заболеваниях системы крови (20,15%, n=82) и эндокринной системы (7,86%, n=32). Демонстрируемый показатель распространенности микоза глотки достаточно высокий, согласно данным мировых источников литературы, он колеблется от 17 до 42%. Этот факт может указывать на высокий риск развития микоза глотки на фоне заболеваний пищеварительной системы, крови и эндокринной патологии. Не стоит забывать о возможности манифестации системного заболевания с проявлениями фарингомикоза как начального и единственного клинического признака, что придает микозу глотки не только статус фонового процесса, но также может быть диагностическим маркером системного заболевания. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую частоту встречаемости (100%) в родовой

структуре микоза глотки среди изучаемой соматической патологии представителей рода *Candida* spp. и отражают актуальный характер проблемы кандидоза на современном этапе развития медицины.

ВЫВОДЫ

Выявлено наличие у пациентов с соматической патологией (заболевания пищеварительной, эндокринной, кровеносной систем и др.) изменений состава микробиоты глотки. При оценке видовой структуры микромицетов определена ведущая роль *C. albicans* (87,71%). Остальные виды микромицетов *Nakaseomyces glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Pichia kudriavzevii*, *Debaryomyces hansenii* встречались значительно реже. Однако все вышеперечисленные представители данного рода грибов обладают способностью вызывать инвазивные формы микозов,

а также характеризуются сниженной чувствительностью к антимикотическим препаратам, что важно учитывать в терапии данных грибковых инфекций.

Наличие фарингомикоза у пациентов с патологией пищеварительной и эндокринной систем, заболеваниями крови является фактором, отягощающим течение основного заболевания. Следовательно, всем пациентам с соматической патологией целесообразно рекомендовать проведение микроскопического и микробиологического исследования фарингеального секрета в качестве этапа первичной медицинской профилактики микоза глотки для своевременного персонализированного подхода к диагностике и лечению. Видовая и родовая идентификация микоза глотки особенно важна для понимания этиопатогенеза фарингомикоза на фоне основного заболевания с целью предупреждения затяжного, а также осложненного течения патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Стома И.О.* Микробиом дыхательных путей: учеб.-метод. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023; 101 с. [Stoma I.O. Microbiome of the respiratory tract: educational and methodical manual. Moscow: GEOTAR-Media, 2023; 101 p. (In Russ.)].
2. *Стома И.О.* Микробиом в медицине: рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 319 с. [Stoma I.O. Microbiome in medicine: A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 319 p. (In Russ.)].
3. *Nilsson R.H., Anslan S., Bahram M., et al.* Mycobiome diversity: high-throughput sequencing and identification of fungi. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17 (2): 95-109. doi: 10.1038/s41579-018-0116-y
4. *Tiew P.Y., Mac Aogain M., Ali N.A.B.M., et al.* The mycobiome in health and disease: emerging concepts, methodologies and challenges. *Mycopathologia.* 2020; 185 (2): 207-231. doi: 10.1007/s11046-019-00413-z
5. *Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C., et al.* The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 153. doi: 10.1186/s40168-017-0373-4
6. *Межейникова М.О.* Видовая структура микоза глотки пациентов с различной соматической патологией. Успехи медицинской микологии: материалы междунар. миколог. форума. М., 2024: 181-185. [Mezheynikova M.O. The specific structure of pharyngeal mycosis in patients with various somatic pathologies. Successes of medical mycology: Proceedings of the International Mycological Forum. Moscow, 2024: 181-185. (In Russ.)].
7. *Веселов А.В.* Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24 (4): 292-294. [Veselov A.V. Changes in the nomenclature of human pathogenic micromycetes. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2022; 24 (4): 292-294. (In Russ.)]. doi:10.36488/cmasc.2022.4.292-294
8. *Петрова Л.Г.* Принципы лечения воспалительных заболеваний глотки. Медицинские новости. 2021; 4: 19-22. [Petrova L.G. Principles of treatment of inflammatory diseases of the pharynx. *Medical news.* 2021; 4: 19-22. (In Russ.)].
9. *Шляга И.Д., Межейникова М.О., Челебиева Н.П. и др.* Анализ хронической патологии глотки по результатам патологогистологических заключений. Проблемы здоровья и экологии. 2023; 20 (1): 65-74. [Shlyaga I.D., Miazheynikava M.O., Cheliabiyeva N.P., et al. Analysis of chronic pathology of the pharynx according to the results of pathohistological findings. *Health and Ecology Issues.* 2023; 20 (1): 65-74. (In Russ.)]. doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-08
10. *Гросс М.А.* Проявления гематологических заболеваний в полости рта (обзор литературы). НАУКА и ТЕХНОЛОГИИ - 2023: сборник статей Международной научно-практической конференции. Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2023: 317-322. [Gross M.A. Oral manifestations of hematological diseases (review). *SCIENCE and TECHNOLOGY - 2023: collection of articles of the International Scientific and Practical Conference.* Petrozavodsk: International Center for Scientific Partnership "New Science", 2023: 317-322. (In Russ.)].
11. *Карпищенко С., Блоцкий А., Катинас Е.* Грибковые заболевания ЛОР-органов. Litres, 2022. [Karpishchenko S., Blotsky A., Katinas E. *Fungal diseases of ENT organs.* Litres, 2022. (In Russ.)].
12. *Ward T.L., Knights D. & Gale C.A.* Infant fungal communities: current knowledge and research opportunities. *BMC Med.* 2017; 15: 30. doi.org/10.1186/s12916-017-0802-z

Поступила в редакцию журнала 04.02.25

Принята к печати 05.03.25

Для цитирования: Горланов И.А., Минеева О.К., Леина Л.М., Имянитов Е.Н., Суспицын Е.Н., Лаптиев С.А., Федотова Е.П., Милявская И.Р., Большакова Е.С., Савалей Е.А. Соединительнотканые невусы у детей. Обзор литературы и описание клинических случаев. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (1): 34-40. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-34-40

For citation: Gorlanov I.A., Mineeva O.K., Leina L.M., Imyanitov E.N., Suspitsyn E.N., Laptiev S.A., Fedotova E.P., Milyavskaya I.R., Bolshakova E.S., Savalei E.A. Connective tissue nevi in children. Literature review and description of clinical cases. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (1): 34-40. (In Russ.). DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-34-40

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЕ НЕВУСЫ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Горланов И.А. (зав. кафедрой), Минеева О.К. (врач-дерматовенеролог), Леина Л.М. (доцент)*, Имянитов Е.Н. (зав. кафедрой), Суспицын Е.Н. (доцент), Лаптиев С.А. (врач-генетик), Федотова Е.П. (доцент), Милявская И.Р. (доцент), Большакова Е.С. (зав. клиникой), Савалей Е.А. (врач-рентгенолог)

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Соединительнотканые невусы представляют собой гамартомы, для которых характерен избыток отдельных компонентов дермы (коллагена, эластина или гликозаминогликанов). Они могут являться самостоятельными заболеваниями, а также быть компонентами генетических синдромов (синдромы Протея и Бушке-Оллендорфа, туберозный склероз). Обычно невус представлен бляшкой желтоватого цвета, образованной папулами плотноэластической консистенции. Синдром Бушке-Оллендорфа – ауто-сомно-доминантное заболевание с вариабельной пенетрантностью, характеризующееся наличием невусов соединительной ткани и остеопойкилии.

В статье описаны 2 клинических наблюдения генетически подтвержденного синдрома Бушке-Оллендорфа у мальчика 10 лет и семейного случая синдрома Бушке-Оллендорфа у мальчика 6 лет.

Ключевые слова: невус соединительной ткани, туберозный склероз, синдром Бушке-Оллендорфа, остеопойкилия

CONNECTIVE TISSUE NEVI IN CHILDREN. LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF CLINICAL CASES

Gorlanov I.A. (head of the department), Mineeva O.K. (dermatovenerologist), Leina L.M. (associate professor), Imyanitov E.N. (head of the department), Suspitsyn E.N. (associate professor), Laptiev S.A. (geneticist), Fedotova E.P. (associate professor), Milyavskaya I.R. (associate professor), Bolshakova E.S. (head of the clinic), Savalei E.A. (radiologist)

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Connective tissue nevi are hamartomas in which components of the dermis (collagen, elastin, or glycosaminoglycans) are altered. They can be an independent disease or be a manifestation of syndromes such as Proteus syndrome, Buschke-Ollendorff syndrome or tuberous sclerosis. Typically, a nevus is represented by a yellowish plaque formed by papules of dense elastic consistency. Buschke-Ollendorff syndrome is an autosomal dominant disorder with variable penetrance characterized by connective tissue nevi and osteopoikilosis.

The article describes 2 clinical cases of genetically confirmed Buschke-Ollendorff syndrome in a 10-year-old boy and a familial case of Buschke-Ollendorff syndrome in a 6-year-old boy.

Key words: connective tissue nevi, tuberous sclerosis, Buschke-Ollendorff syndrome, osteopoikilosis

Невусы соединительной ткани представляют собой гамартомы дермы, характеризующиеся аномальной пролиферацией компонентов внеклеточного дермального матрикса, в частности коллагена, эластина и/или протеогликанов [1-4]. Термин «невусы соединительной ткани» впервые был упомянут Levandowsky F. в 1921 г., но стал общепринятым после публикации обзора Guttman S. в 1926 г. Большинство сообщений об этом невусе касается спорадических поражений, однако встречаются и семейные

* Контактное лицо: Леина Лариса Михайловна, e-mail: larisa.leina@mail.ru

случаи, предполагающие аутосомно-доминантное наследование. Иногда невусы соединительной ткани могут быть проявлением ряда заболеваний генетической природы, таких как синдромы Бушке-Оллендорфа и Протея, туберозный склероз и множественная эндокринная неоплазия типа 1 [1, 5].

Классификация невусов соединительной ткани была предложена Uitto J. с коллегами в 1980 г. на основании клинических, гистопатологических и генетических особенностей [6]. В 2012 г. McCuaig С.С. и соавторы представили модифицированную классификацию [1] (табл. 1).

Таблица 1

Классификация невусов соединительной ткани

	Коллаген	Эластин	Протеогликаны
Приобретенные	- эруптивная коллагенома - несемейная изолированная коллагенома - синдром Протея	несемейная изолированная эластома	локализованный муцинозный невус
Наследственные	- семейная коллагенома (АД) - синдром Бушке-Оллендорфа (АД) - шагреневые бляшки при туберозном склерозе (АД) - множественная эндокринная неоплазия (АД)	- семейная эластома - синдром Бушке-Оллендорфа (АД)	семейный муцинозный невус

АД – аутосомно доминантное наследование

Невусы соединительной ткани представляют собой разновеликие, плотные бляшки цвета кожи или желтоватые, состоящие из тесно сгруппированных папул с текстурой поверхности, напоминающей апельсиновую корку, и не сопровождаются субъективными ощущениями. При пальпации очага определяются папулы плотноэластической консистенции. Невусы бывают одиночными или множественными [1-4]. Наиболее часто поражается кожа нижней части спины, ягодиц и бедер [1]. В литературе также имеются единичные описания зостериформного расположения невуса [7].

Гистологически при невусах соединительной ткани отмечаются уплотнение и увеличение толщины коллагеновых или эластических волокон, а также отложение муцина в сетчатом слое дермы, которые выявляются при проведении дополнительных гистохимических окрасок фукселином по Вейгерту и толудиновым синим [1].

Невусы соединительной ткани при туберозном склерозе проявляются шагреневыми бляшками. При классическом варианте эти бляшки имеют неправильную форму и обычно располагаются в пояснично-крестцовой области. Однако треть поражений может возникать в центральной или в верхней части спины,

а также на ягодицах или верхней трети бедер. Бляшки практически никогда не располагаются на груди или животе. Около половины пациентов имеют одиночное поражение в виде так называемой «шагреневой бляшки» желтоватого или телесного цвета, образованной папулами плотноэластической консистенции (Рис. 1). Эти поражения относятся к важным диагностическим признакам туберозного склероза; обычно они появляются в первом десятилетии жизни ребенка и обнаруживаются у 21-83% пациентов [8, 9].



Рис. 1. Шагреневая бляшка при туберозном склерозе.

Синдром Протея – редкий врожденный гамартозный синдром, относящийся к синдрому эпидермальных невусов, для которого характерно асимметричное и непропорциональное разрастание конечностей. Обнаруживаются невусы соединительной ткани, эпидермальные невусы, нарушение развития жировой ткани и сосудистые дисплазии. При синдроме Протея часто наблюдаются церебриформные коллагеномы на подошвах. Эти коллагеномы дают уникальную гистологическую картину: обширные фиброзные массы, распространяющиеся от дермы до подкожно-жировой клетчатки, состоящие из гипертрофированных коллагеновых волокон, расположенных перпендикулярно поверхности эпидермиса, и беспорядочных эластичных волокон, ограниченных сетчатым слоем дермы [1, 10].

Синдром Бушке-Оллендорфа (Buschke-Ollendorff syndrome) – редкое, обычно доброкачественное, наследственное аутосомно-доминантное

заболевание с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, характеризующееся сочетанием соединительнотканного невуса (эластомы или коллагеномы) с остеопойкилией или мелореостозом. Синдром наблюдается у 0,005% людей во всем мире. Впервые синдром описан в 1928 г. как диссеминированный лентикулярный дерматофиброз у 41-летней пациентки с невусом соединительной ткани и остеопойкилией [11]. Термин «синдром Бушке-Оллендорфа» ввел Schimpf A. в 1979 г. Генетической причиной заболевания являются гетерозиготные мутации гена *LEMD3*, кодирующего белки внутренней ядерной мембраны [12]. Синдром характеризуется ювенильными эластомами или коллагеномами и поражением костей в виде остеопойкилии (множественные мелкие очаги остеосклеротического поражения костей) [14-17]. Значительно реже наблюдается мелореостоз (*melorheostosis*) – склероз кортикального слоя трубчатых костей с рентгенологическим феноменом «капель «воска». В отличие от остеопойкилии, эти редкие костные образования могут быть довольно болезненными и препятствовать росту костей [1].

Клинические проявления синдрома довольно изменчивы, у некоторых пациентов может не выявляться полный фенотип, а поражения кожи и скелета могут развиваться неодновременно. Первые признаки заболевания обычно появляются у детей в возрасте до 5 лет, а нередко – и на первом году жизни. С возрастом площадь поражения кожи и количество очагов могут увеличиваться, со временем многочисленные очаги могут сливаться в одну или несколько крупных бляшек. Помимо кожных проявлений, отмечаются изменения в костях в виде остеопойкилии, которая наблюдается в метафизах и эпифизах длинных трубчатых костей, а также в костях запястий и стоп [12, 17, 18]. С возрастом некрупные очаги на коже могут естественным образом исчезать, а изменения костей, напротив, усиливаться [12].

Все случаи множественных невусов соединительной ткани, наводящие на мысль о синдроме Бушке-Оллендорфа, требуют рентгенологического исследования. Для скрининга остеопойкилии целесообразно проведение переднезадней рентгенографии кистей, запястий, стоп, лодыжек, коленей и таза. Большинство невусов соединительной ткани не требуют хирургического или медикаментозного вмешательства.

Дифференциальный диагноз невусов соединительной ткани включает следующие заболевания: очаговая склеродермия, гладкомышечная гамартома, кольцевидная гранулема.

Под нашим наблюдением в консультативно-диагностическом центре и в кожной клинике СПбГПМУ находились 9 детей с невусами соединительной ткани (5 мальчиков и 4 девочки в возрасте от 5 до 12 лет). Данные об этих пациентах представлены в таблице 2.

Таблица 2
Характеристика соединительнотканых невусов в нашем наблюдении

№	Пол	Возраст начала	Возраст на момент обращения	Наследственность	Локализация	Изменения в костях
1	М	с рождения	6 лет	неотягощена	в поясничной области	отставание костного возраста
2	М	с рождения	10 лет	неотягощена	на ягодицах и верхней трети правого бедра	патологии не выявлено
3	М	с 1 года	12 лет	неотягощена	на животе и в поясничной области	остеопойкилия, диспластический сколиоз
4	М	с рождения	6 лет	у мамы подобные изменения на коже	на животе и в поясничной области	остеопойкилия
5	М	с 5 мес.	8 лет	неотягощена	на животе	патологии не выявлено
6	Д	с 1 года	6 лет	у мамы подобные изменения на коже	в поясничной области	патологии не выявлено
7	Д	с 5 лет	11 лет	неотягощена	один очаг на плече	патологии не выявлено
8	Д	с 1 года	7 лет	неотягощена	на животе и на бедрах	патологии не выявлено
9	Д	с 1 года	4 года	неотягощена	в поясничной области	патологии не выявлено

У 3-х из наблюдаемых у нас детей заболевание дебютировало с рождения, у одного – в возрасте 5 месяцев, у одной девочки – в возрасте 5 лет. У остальных 4-х детей родители заметили изменения на коже в возрасте 1 года.

У 3-х больных очаг поражения локализовался в поясничной области в виде бляшек неправильной формы, образованных беловато-желтоватыми папулами плотноэластической консистенции, у одной девочки – на плече (Рис. 2).

У одного ребенка невус располагался на животе, у четырех пациентов процесс носил распространенный характер: отмечались бляшки на животе, бедрах и в поясничной области. (Рис. 3).

При рентгенологическом обследовании у большинства детей костной патологии не наблюдали. У мальчиков 6 и 12 лет на рентгенограмме кистей и лучезапястных суставов были обнаружены множественные очаги остеосклероза – остеопойкилия. У мальчика 6 лет рентгенологически выявлено отставание костного возраста, который соответствовал примерно 3,5-4 годам. Редкость выявления остеопойкилии у наших пациентов, видимо, связана с ранним возрастом. Как показывают данные литературы, остеопойкилия появляется обычно в более старшем возрасте [12].



Рис. 2. Невус соединительной ткани на плече.



Рис. 3. Крупный соединительнотканый невус на животе у девочки с синдромом Бушке-Оллендорфа.

Приводим два наших наблюдения.

Наблюдение 1. Мальчик, 10 лет, находился в кожной клинике в сентябре 2023 г. Поступил с жалобами на изменения на коже ягодиц и бедер. Из анамнеза известно, что практически с рождения родители заметили появление уплотнений на ягодицах и бедрах. Наследственность не отягощена. Общее состояние не нарушено, психомоторное развитие соответствует возрасту. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено. Поражение кожи локализовалось преимущественно в области ягодиц, имело несимметричный характер и представляло собой крупные бляшки неправильной формы без четких границ. Очаги поражения состояли из лентикулярных папул плотноэластической консистенции цвета нормальной кожи с чуть желтоватым оттенком. (Рис. 4) Субъективные ощущения в очагах отсутствовали. В клиническом и биохимическом анализе крови значимых отклонений не отмечено.



Рис. 4. Соединительнотканый невус на ягодице у пациента с синдромом Бушке-Оллендорфа.

Была выполнена диагностическая биопсия очага в верхней трети бедра. При гистологическом исследовании обнаружили папилломатозно-трансформированный пласт многослойного плоского эпителия. В сосочковом и ретикулярном слое дермы отмечены участки разнонаправленных толстых и грубых коллагеновых волокон и очаги диффузного дерматофиброза. (Рис. 5). Выявленные изменения характерны для невуса соединительной ткани.

При рентгенологическом исследовании кистей и лучезапястных суставов, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей признаков остеопороза не наблюдали.

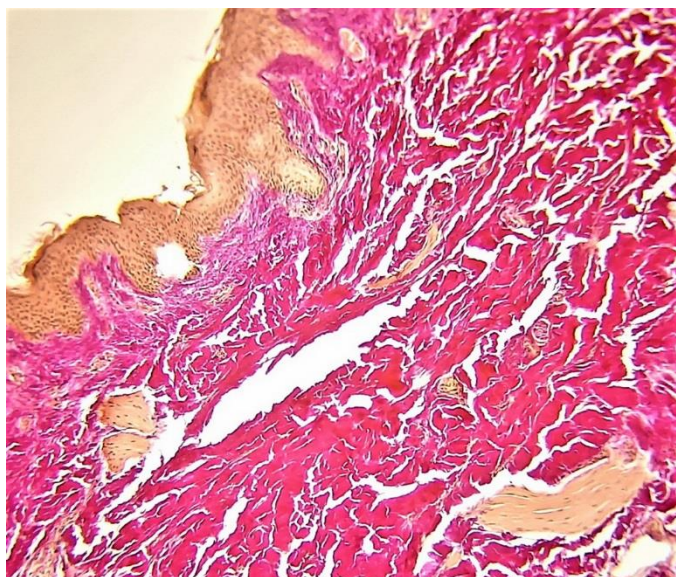


Рис. 5. В сосочковом и ретикулярном слое дермы определяются участки разнонаправленных толстых и грубых коллагеновых волокон и очаги диффузного дерматофиброза.

При секвенировании полной кодирующей последовательности гена *LEMD3* обнаружили ранее не описанный вариант *LEMD3*c.929_933del (p.Val310 Glyfs*9) в гетерозиготном состоянии. Согласно критериям ACMG (American College of Medical Genetics), данный вариант расценивается как вероятно патогенный (PVS1, PM2). Обследование пробанда и его родителей методом секвенирования по Сенгеру установило, что вариант *LEMD3* возник *de novo*.

На основании клинической картины заболевания, гистологического и молекулярно-генетического исследований подтвержден диагноз синдрома Бушке-Оллендорфа.

Наблюдение 2. Мальчик, 6 лет, первое обращение на прием в КДЦ СПбГПМУ в возрасте 4-х лет с жалобами на наличие образования на коже живота. Со слов мамы, ребенок болен практически с рождения. При осмотре был поставлен диагноз: Невус соединительной ткани. Синдром Бушке-Оллендорфа. При рентгенологическом обследовании кистей и лучезапястных суставов выявлены единичные очаги уплотнения костной ткани. При повторном обращении через 2 года поражение носило распространенный характер, располагаясь на животе больше слева от пупка, в виде крупной (размером с ладонь взрослого человека) бляшки желтоватого цвета неправильной формы. Очаг представлял собой разновеликие дермальные образования тестовато-эластической консистенции. (Рис. 6). Воспалительный компонент отсутствовал.



Рис. 6. Мальчик, 6 лет. На животе, больше слева от пупка, очаг в виде крупной (размером с ладонь взрослого человека) бляшки желтоватого цвета неправильной формы.

Второй подобный очаг меньших размеров располагался в поясничной области. Субъективных ощущений не отмечено. При рентгенологическом исследовании кистей и лучезапястных суставов у ребенка обнаружено несколько мелких очагов склероза с четкими контурами (остеопойкилия) (Рис. 7).

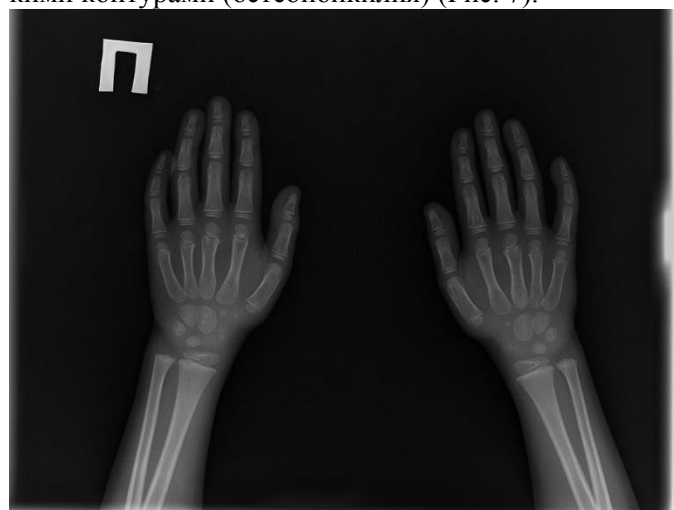


Рис. 7. Рентгеновский снимок кистей и лучезапястных суставов мальчика 6 лет. Единичные очаги склероза с четкими контурами (остеопойкилия).

При осмотре мамы ребенка на животе и бедрах наблюдали соединительнотканнные невусы, которые она ранее расценивала как очаги целлюлита. При

рентгенологическом исследовании кистей и лучезапястных суставов у мамы выявлены множественные очаги остеопойкилии (Рис. 8).



Рис. 8. Рентгеновский снимок кистей и лучезапястных суставов мамы ребенка. Выявлены множественные очаги остеопойкилии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Бушке-Оллендорфа – редкое ауто-сомно-доминантное генетическое заболевание, как правило, с доброкачественным течением. Диагноз обычно ставится клинически. Биопсию следует проводить в случае, если клинический диагноз неясен или при наличии множественных очагов поражений. Этот синдром необходимо учитывать в процессе дифференциальной диагностики опухолей костей с одновременным наличием кожных проявлений. Молекулярно-генетическое исследование помогает подтвердить диагноз.

Изучение патогенеза соединительнотканых невусов может привести к уточнению классификации заболеваний этой группы и, в дальнейшем, к разработке специфических методов лечения.

Финансовая поддержка: исследование выполнено в рамках проекта РФФ 24-45-00067

ЛИТЕРАТУРА

1. McCuaig C.C., Vera C., Kokta V., et al. Connective tissue nevi in children: institutional experience and review. J. Am. Acad. Dermatol. 2012; 67 (5): 890-7. doi.org/10.1016/j.jaad.2012.01.036
2. Saussine A., Marrou K., Delanoé P., et al. Connective tissue nevi: an entity revisited. J. Am. Acad. Dermatol. 2012; 67 (2): 233-9. doi.org/10.1016/j.jaad.2011.08.008
3. Arora H., Falto-Aizpurua L., Cortés-Fernandez A., et al. Connective tissue nevi: a review of the literature. Am. J. Dermatopathol. 2017; 39 (5): 325-341. doi.org/10.1097/DAD.0000000000000638
4. Козловская В.В., Драгун Г.В. Соединительнотканые невусы. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 9 (6): 103-108. [Kozlovskaja V.V., Dragun G.V. Connective tissue nevi. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologia. 2011; 9 (6): 103-108. (In Russ.)].
5. Assmann A., Mandt N., Geilen C.C., Blume-Peytavi U. Buschke-Ollendorff syndrome – differential diagnosis of disseminated connective tissue lesions. Eur. J. Dermatol. 2001; 11 (6): 576-9. PMID: 11701413
6. Uitto J., Santa Cruz D.J., Eisen A.Z. Connective tissue nevi of the skin. Clinical, genetic, and histopathologic classification of hamartomas of the collagen, elastin, and proteoglycan type. J. Am. Acad. Dermatol. 1980; 3: 5: 441-461. doi.org/10.1016/S0190-9622(80)80106-X
7. Aksu Çerman A., Aktaş E., Kivanç Altunay I.K., Demirkesen C. Zosteriform collagen nevus in an infant. Acta Dermatovenerol. Croat. 2016; 24 (2): 148-9. doi.org/10.1097/DAD.0000000000000405
8. Bongiorno M.A., Nathan N., Oyerinde O., et al. Clinical characteristics of connective tissue nevi in tuberous sclerosis complex with special emphasis on shagreen patches. JAMA Dermatol. 2017; 153 (7): 660-665. doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0298
9. Ebrahimi-Fakhari D., Meyer S., Vogt T., et al. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2017; 15 (7): 695-700. doi.org/10.1111/ddg.13264
10. Rocha R.C.C., Estrella M.P.S., Amaral D.M.D., et al. Proteus syndrome. An. Bras. Dermatol. 2017; 92 (5): 717-720. doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174496
11. Buschke A., Ollendorff H. Ein Fall von dermatofibrosis lenticularis disseminata und Osteopathacondensans disseminata. Dermatol Wochenschr. 1928, 86: 257-262.
12. Pope V., Dupuis L., Kannu P., et al. Buschke-Ollendorff syndrome: a novel case series and systematic review. Br. J. Dermatol. 2016; 174 (4): 723-9. doi.org/10.1111/bjd.14366
13. Schena D., Germi L., Zamperetti M.R., et al. Buschke-Ollendorff syndrome. Int. J. Dermatol. 2008; 47 (11): 1159-61. doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03727.x
14. Socrier Y., Wann A.R., Sigal M.L., et al. Syndrome de Buschke-Ollendorff. Ann. Dermatol. Venereol. 2014; 141 (2): 164-6. doi.org/10.1016/j.annder.2013.10.027

15. *Torregrosa Calatayud J.L., Garcías Ladaria J., Febrer Bosch I., Alegre de Miquel V.* Síndrome de Buschke-Ollendorff [Buschke-Ollendorff syndrome]. *An. Pediatr. (Barc)*. 2014; 81 (6): e55-7. doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.03.001

16. *Прошутинская Д.В., Трофимчук И.А., Катунина О.Р., Кочетков М.А.* Синдром Бушке-Оллендорф у пациентов детского возраста. *Вестник дерматологии и венерологии* 2012; 6; 64-69. [Proshutinskaya D.V., Trofimchuk I.A., Katunina O.R., Kochetkov M.A. Buschke-Ollendorff syndrome in infant patients. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2012; 6; 64-69. (In Russ.). doi.org/10.25208/vdv757

17. *Umaretiya P.J., Miest R.Y., Tollefson M.M.* A 5-year-old with connective tissue nevi: Buschke-Ollendorff syndrome. *J. Pediatr*. 2014;165 (1): 206. doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.03.003

Поступила в редакцию журнала 27.11.2024

Принята к печати 05.12.25



Для цитирования: Денисова Е.А., Разнатовский К.И. Клинический случай Lichen planopilaris у пациента с потерей волос в андрогензависимой зоне скальпа. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (1): 41-45. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-41-45

For citation: Denisova E.A., Raznatovsky K.I. A clinical case of Lichen planopilaris in a patient with hair loss in the androgen-dependent area of the scalp. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (1): 41-45. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-41-45

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ LICHEN PLANOPILARIS У ПАЦИЕНТА С ПОТЕРЕЙ ВОЛОС В АНДРОГЕНЗАВИСИМОЙ ЗОНЕ СКАЛЬПА

Денисова Е.А. (аспирант)*, Разнатовский К.И. (зав. кафедрой)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии), Санкт-Петербург, Россия

Плоский волосяной лишай Lichen planopilaris (LPP) относится к группе первичных рубцовых алопеций с преобладанием лимфоцитарных клеток в воспалительном инфильтрате, является аутоиммунным воспалительным заболеванием кожи и представляет собой одну из наиболее сложных в диагностическом и терапевтическом плане видов алопеций.

В статье описан случай выявления LPP у 42-летнего пациента с характерным видом и локализацией потери волос при андрогенетической алопеции (АГА). Лечебные направления, используемые при коррекции АГА, включающие нехирургические и хирургические (трансплантация волос) методики, могут быть неэффективными из-за наличия воспалительной реакции с аутоиммунным компонентом при LPP.

При подозрении на рубцовый характер потери волос назначают дополнительные диагностические исследования. В случае подтверждения диагноза рубцовой алопеции применение соответствующих опций коррекции поможет предотвратить дальнейшую активность потери волос, особенно на ранних стадиях развития данных состояний.

Ключевые слова: Lichen planopilaris, андрогенетическая алопеция, рубцовые алопеции, трихоскопическая диагностика, гистологическое исследование

A CLINICAL CASE OF LICHEN PLANOPILARIS IN A PATIENT WITH HAIR LOSS IN THE ANDROGEN-DEPENDENT AREA OF THE SCALP

Denisova E.A. (postgraduate student), Raznatovsky K.I. (head of the department)

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

Lichen planus planopilaris (LPP) belongs to the group of primary scarring alopecia with a predominance of lymphocytic cells in the inflammatory infiltrate, is an autoimmune inflammatory skin disease and is one of the most difficult types of alopecia in diagnostic and therapeutic terms.

The article describes a case of LPP detection in a 42-year-old patient with a characteristic type and localization of hair loss in androgenetic alopecia (AGA). The treatment lines used in the correction including non-surgical and surgical (hair transplantation) techniques, may be unsuccessful due to the presence of an inflammatory reaction with an autoimmune component in LPP.

If a scarring pattern of hair loss is suspected, additional diagnostic tests are prescribed. If the diagnosis of cicatricial alopecia is confirmed, the use of appropriate correction options can prevent further scarring hair loss, especially in the early stages of these conditions.

Key words: Lichen planopilaris, androgenetic alopecia, cicatricial alopecia, trichoscopic diagnosis, histological examination

ВВЕДЕНИЕ

Андрогенетическая алопеция (АГА) – самое распространённое заболевание, связанное с выпадением волос и затрагивающее как мужчин, так и женщин. Первые признаки АГА (L64 МКБ-10) обычно появляются в подростковом возрасте и со временем приводят к постепенной потере волос по характерному типу. Частота возникновения АГА возрастает с течением лет, охватывая до 80% мужчин европеоидной

* Контактное лицо: Денисова Екатерина Аавовна, e-mail: d-e-a-m@mail.ru

расы и 42% женщин [1]. Этот вид облысения обусловлен генетическими и гормональными факторами, в частности повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к дигидротестостерону (ДГТ), главным образом в мужском варианте облысения. У мужчин выпадение волос обычно начинается с области висков и лба, постепенно формируя залысины, а затем затрагивает теменную зону, что приводит к характерному типу облысения [1, 2]. Несмотря на то, что андрогенетическая алопеция считается неизбежным возрастным процессом для многих людей, это состояние может иметь серьезные психологические и эмоциональные последствия, влияя на самооценку и уверенность в себе [3]. Существуют различные методы коррекции АГА, включая медикаментозную терапию, лазерное лечение и трансплантацию волос [4]. Применение соответствующих методик позволяет замедлить прогрессирование процесса потери волос и, в некоторых случаях, восстановить утраченные волосы [1, 4, 5]. Диагностировать АГА можно по внешним изменениям прически, поскольку она протекает по характерной схеме истончения волос. У мужчин это обычно начинается с рецессии волос на висках и макушке, которая со временем принимает форму буквы «М» или полного облысения на макушке. Для классификации стадий облысения по мужскому типу широко используется система классификации Норвуда [6, 7]. Если у пациента наблюдаются нетипичные симптомы, такие как внезапное выпадение волос, воспаление в виде покраснения, шелушения и зуда, могут потребоваться дополнительные виды обследования с целью исключения других заболеваний, лежащих в основе этих симптомов, сопровождающихся потерей волос в характерных зонах для АГА [8, 9]. При этом рекомендуется проведение трихоскопической диагностики с возможной в последующем верификацией диагноза при помощи лабораторных данных и гистологического исследования. При наличии признаков воспаления, сопровождающих потерю волос, важно исключать рубцовые виды алопеций [10], которые приводят к невозвратной потере волос и могут быть причиной неэффективности консервативного лечения и трансплантации волос [9, 11, 12]. У пациентов с подозрением на рубцовую алопецию, кроме визуального осмотра и выполнения теста натяжения волос, обязательно проведение трихоскопической диагностики, при которой важнейшим критерием является отсутствие устьев волосяных фолликулов и оценивается наличие признаков воспаления и фиброза. В большинстве случаев ключевой диагностический метод в постановке диагноза и определении вида рубцовой алопеции – гистологическое исследование [8, 10].

Описание клинического случая.

Пациент, 42 года, обратился в клинику кафедры дерматовенерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова с жалобами на потерю волос в лобно-теменной зоне с небольшим ощущением зуда. Данную проблему наблюдает около 1 года, при этом активного выпадения волос не замечено. Ранее проблемы поредения волос не было, состояние кожи головы – без особенностей. Потери волос других локализаций на лице и теле не отмечал. Ногтевые пластинки не изменены. Характеризовал свои волосы ранее как «хорошие, густые». Анамнез жизни без особенностей: хронических заболеваний не выявлено, приема лекарственных средств не осуществлял за последние годы, травм, операций не было. Курит. Испытывает хронический стресс, связанный с проблемами личностного характера. Представленные клинический анализ крови, биохимический анализ крови, антинуклеарный фактор (АНФ) имели показатели в пределах референсных значений, реакция Вассермана (RW) на выявление сифилиса – результат отрицательный.

При осмотре волос и кожи головы наблюдали множественные очаги отсутствия волос округло-овальной формы с незначительным покраснением и шелушением на фоне цвета слоновой кости и небольшим западением кожи, локализирующиеся в лобно-теменной области (Рис. 1, 2). Тест натяжения имел отрицательный результат. Другие участки волосистой части головы, лица и тела – без особенностей. Слизистые оболочки ротовой полости не изменены.



Рис. 1. Очаги алопеции в характерной области андрогенетического выпадения волос.

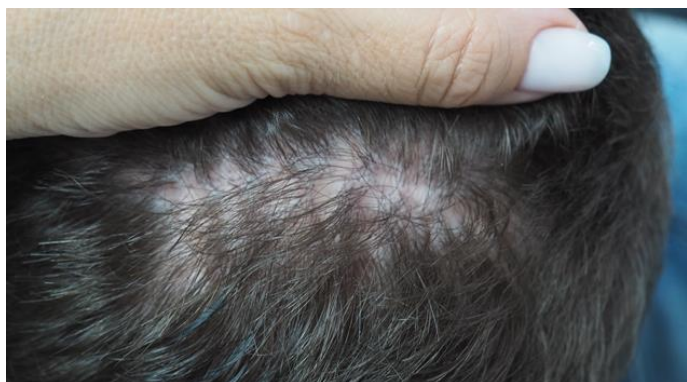


Рис. 2. Очаги алопеции с западением кожи.

Дерматоскопическая (трихоскопическая) диагностика очагов облысения

При дерматоскопической (трихоскопической) диагностике в очагах потери волос были обнаружены: молочно-белые и молочно-розовые зоны, отсутствие устьев волосяных фолликулов, перифолликулярное шелушение с муфтами, небольшие пучки волос (Рис. 3). Данные признаки присущи рубцовым состояниям с активным воспалением, требуют подтверждения и уточнения диагноза при помощи патоморфологического исследования [8, 10].



Рис. 3. Участки отсутствия волос с молочно-белыми и молочно-розовыми зонами, умеренное перифолликулярное шелушение с муфтами, небольшие пучки волос. Увеличение x20.

Гистологическое исследование

Пациенту была проведена диагностическая биопсия участков облысения с целью верификации диагноза. Выбор места для забора гистологического материала осуществляли под контролем трихоскопической картины, учитывая характерные признаки активного воспаления в виде эритемы, шелушения, образования пучков волос [13]. При гистологическом исследовании отмечены признаки (Рис. 4), характерные для LPP в активной форме [14].

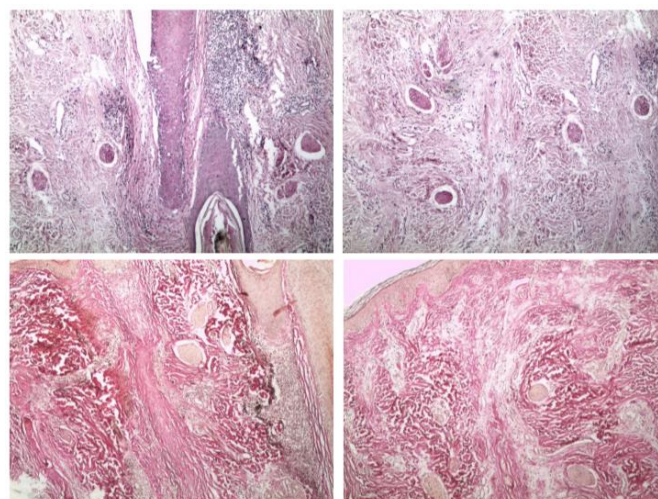


Рис. 4. Эпидермис кожи с признаками атрофии. Придатки кожи отсутствуют. Перифолликулярная соединительная ткань при окраске пикрофуксином – значительно утолщенные волокна. Волосяные фолликулы атрофированы, выраженный перифолликулярный фиброз и диффузный фиброз дермы. Выраженный перифолликулярный, преимущественно лимфоцитарный инфильтрат. Методы окраски: гематоксилин-эозин, пикрофуксин по Ван-Гизону, азур-эозин, PAS.

Учитывая данные клинической картины, трихоскопической диагностики и гистологического исследования, пациенту был выставлен диагноз первичной рубцовой алопеции с лимфоцитарным инфильтратом LPP паттерна [14]. Были рекомендованы иммуносупрессивные, противовоспалительные средства, а также препараты, стимулирующие рост волос.

Целью терапии при первичных рубцовых алопециях должно быть уменьшение выраженности воспаления, предотвращение дальнейшей потери волос и распространения рубцевания, а также увеличение длительности ремиссии [8, 10, 14, 15]. К сожалению, в отношении рубцовых алопеций стандартизованное лечение не разработано, рандомизированные контролируемые испытания с оценкой эффективности тех или иных методов терапии отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом данных клинической картины, трихоскопической диагностики и гистологического исследования, пациенту был выставлен диагноз первичной рубцовой алопеции с лимфоцитарным инфильтратом LPP паттерна (L66.1 МКБ-10). В связи с тем, что процесс потери волос имел распространение в области, наиболее характерной для развития андрогенетического выпадения волос, наличие трихоскопических признаков рубцовых изменений и воспалительной реакции свидетельствовало о рубцовой алопеции как об основной причине потери волос. Данные гистологического исследования подтвердили диагноз первичной рубцовой алопеции с преобладанием лимфоцитарных клеток в воспалительном инфильтрате.

Распространенность первичных рубцовых алопеций на приеме трихолога не является высокой, составляя 3-7%, в отличие от значительных цифр встречаемости андрогенетического выпадения волос (до 80% мужчин имеют АГА) [2, 10]. У пациентов с подозрением на рубцовую алопецию, кроме визуального осмотра и выполнения теста натяжения волос, необходимо проведение трихоскопической диагностики, при которой важнейшим диагностическим критерием наличия рубцового процесса является отсутствие устьев волосяных фолликулов, при этом оценивается наличие признаков воспаления и фиброза. В большинстве случаев ключевым диагностическим методом в постановке диагноза при первичной рубцовой алопеции будет гистологическое исследование [14]. Классический LPP считается наиболее частой причиной рубцовой потери волос у взрослых, при этом мужчины среднего возраста европеоидной расы страдают реже (F : M = 4,9 : 1) [16]. Несмотря на эпидемиологические данные, невысокую встречаемость первичных рубцовых алопеций среди пациентов-мужчин, которые значительно чаще страдают андрогенетическим выпадением волос и в связи с этим обращаются за коррекцией этого состояния, в том

числе и при помощи популярной процедуры трансплантации волос, важно не пропустить заболевания, которые могут служить причинами неудач лечения и возможного ухудшения состояния волос [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай выявления Lichen planopilaris у 42-летнего пациента с характерным видом и локализацией потери волос, имеющих место при андрогенетической алопеции, показывает необходимость тщательной диагностики состояний, связанных с потерей волос, проведения обязательных диагностических исследований, демонстрирует важность трихоскопической диагностики в трихологической практике. При подозрении на рубцовый характер потери волос назначаются дополнительные анализы, прежде всего гистологическое обследование. В случае подтверждения диагноза рубцовой алопеции использование соответствующих методов коррекции может предотвратить дальнейшую активность рубцовой потери волос, особенно на ранних стадиях развития данных состояний, а также избежать отсутствия результатов лечения и трансплантации волос при неправильной диагностике вида алопеции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Asfour L., Cranwell W., Sinclair R.* Male androgenetic alopecia. 2023. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., et al. [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905192
2. *Torres F.* Androgenetic, diffuse and senescent alopecia in men: practical evaluation and management. *Curr. Probl. Dermatol.* 2015;4 7: 33-44. doi: 10.1159/000369403
3. *Aukerman E.L., Jafferany M.* The psychological consequences of androgenetic alopecia: A systematic review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2023; 22 (1): 89-95. doi: 10.1111/jocd.14983
4. *Kanti V., Messenger A., Dobos G., et al.* Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (1): 11-22. doi: 10.1111/jdv.14624
5. *York K., Meah N., Bhojru B., Sinclair R.* A review of the treatment of male pattern hair loss. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2020; 21 (5): 603-612. doi: 10.1080/14656566.2020.1721463
6. *Боханн П., Боханн Э.* Алопеции. диагностика и лечение. Перевод с англ. Под ред. А.Г. Гаджигороевой. «Гэотар-Медиа», 2020. [Bohann P., Bohann E. Alopecia. Diagnosis and treatment. Translated from English. Edited by A.G. Gadzhigorojeva. Geotar-Media, 2020. (In Russ.)].
7. *Тости А., Аз-Сигал Д., Пирмез Р.* Лечение волос и кожи головы. Практическое руководство. Перевод с англ. Под ред. А.Г. Гаджигороевой. «Гэотар-Медиа», 2021. [Tosti A., Az-Segal D., Pirmez R. Hair and scalp treatment. A practical guide. Translated from English. Edited by A.G. Gadzhigorojeva. Geotar-Media, 2021. (In Russ.)].
8. *Ross E.K., Tan E., Shapiro J.* Update on primary cicatricial alopecias. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53 (1): 1-37; quiz 38-40. doi: 10.1016/j.jaad.2004.06.015
9. *Baquerizo Nole K.L., Nusbaum B., Pinto G. M., Miteva M.* Lichen planopilaris in the androgenetic alopecia area: a pitfall for hair transplantation. *Skin Appendage Disord.* 2015; 1 (01): 49-53. PMID: PMC4857822
10. *Otberg N.* Primary cicatricial alopecias. *Dermatol. Clin.* 2013; 31 (1):155-66. doi:10.1016/j.det.2012.08.016
11. *Issa N.T., Tosti A.* Trichoscopy for the hair transplant surgeon-assessing for mimickers of androgenetic alopecia and preoperative evaluation of donor site area. *Indian J. Plast. Surg.* 2021; 54 (4): 393-398. doi:10.1055/s-0041-1739245
12. *Ekelem C., Pham C., Atanaskova Mesinkovska N.* A systematic review of the outcome of hair transplantation in primary scarring alopecia. *Skin Appendage Disord.* 2019; 5 (2): 65-71. doi:10.1159/000492539
13. *Miteva M., Tosti A.* Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27: 1299-1303. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04530.x
14. *Svigos K., Yin L., Fried L., et al.* A practical approach to the diagnosis and management of classic lichen planopilaris. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021; 22: 681-692. doi: 10.1007/s40257-021-00630-7

15. *Корнишева В.Г., Авдеенко Ю.Л., Кукушкина К.С.* Первичная идиопатическая псевдопеллада (Брока). Клинический случай. Проблемы медицинской микологии. 2021; 23 (3): 58-61. [Kornisheva V.G., Avdeenko Y.L., Kukushkina K.S. Primary idiopathic pseudopelade (Brocq). Clinical case. Problems in Medical Mycology. 2021; 23 (3): 58-61. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1999-6780-2021-3-58-61

16. *Meinhard J., Stroux A., Linnemann L., et al.* Lichen planopilaris: epidemiology and prevalence of subtypes – a retrospective analysis in 104 patients. JDDG. 2014; 12: 229-35. doi: 10.1111/ddg.12264

Поступила в редакцию журнала 25.02.25

Принята к печати 05.03.25



Для цитирования: Рябинин И.А. Биоинформационное обоснование моделирования инфекций, обусловленных резистентными штаммами *Candidozyma auris*, на некоторых морских беспозвоночных. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (1): 46-55. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-46-55

For citation: Ryabinin I.A. Bioinformatics foundation for modeling of infections caused by resistant *Candidozyma auris* strains in selected marine invertebrates. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (1): 46-55. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-46-55

БИОИНФОРМАЦИОННОЕ ОБОСНОВАНИЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ *CANDIDOZYMA AURIS*, НА НЕКОТОРЫХ МОРСКИХ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

Рябинин И.А. (доцент, н.с.)*

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

Перспектива использования морских беспозвоночных для наблюдения Candidozyma auris-инфекции обусловлена гипотезой ряда исследователей о возможности распространения этого гриба в водах Мирового Океана. В основании данной гипотезы положена галотолерантность C. auris, факты выделения этого микромицета из проб морской воды, а также необычно стремительное развитие нескольких независимых генетических клад C. auris в разных регионах мира, которое может быть обусловлено водным фактором. Среди беспозвоночных предпочтение отдано группам, филогенетически близким хордовым животным. Выбор конкретной группы был связан с наличием факторов иммунного ответа, общих с известной модельной нематодой Caenorhabditis elegans; данный критерий был детально исследован в биоинформационной части работы. В результате установлено, что указанным критериям наиболее соответствуют оболочники (Tunicata); приведены другие преимущества этой группы как источника модельных организмов в затронутой сфере.

Ключевые слова: биоинформатика, биомоделирование, инвазивный кандидоз, морские беспозвоночные, оболочники, полихеты, полухордовые, щетинкочелюстные, *Candidozyma auris*

BIOINFORMATICS FOUNDATION FOR MODELING OF INFECTIONS CAUSED BY RESISTANT CANDIDOZYMA AURIS STRAINS IN SELECTED MARINE INVERTEBRATES

Ryabinin I.A. (associate professor, scientific researcher)

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

The prospect of using marine invertebrates to observe Candidozyma auris-infection is due to the hypothesis of a number of researchers about the possibility of this fungi spreading in the waters of the World Ocean. This hypothesis is based on the halotolerance of C. auris, the facts of isolation of this microfungus from seawater samples, as well as the unusually rapid development of several independent genetic clades of C. auris in different regions of the world, which may be due to the water factor. Among the invertebrates, preference was given to groups phylogenetically close to Chordates. The choice of a specific group was due to the presence of immune response factors common with the well-known model nematode Caenorhabditis elegans; this criterion was studied in detail in the bioinformatics part of the work. As a result, it was established that tunicates (Tunicata) best meet the specified criteria; other advantages of this group as a source of model organisms in the affected area are given.

Key words: bioinformatics, biomodeling, invasive candidiasis, marine invertebrates, tunicates, polychaetes, hemichordates, chaetognaths, *Candidozyma auris*

ВВЕДЕНИЕ

Candidozyma auris – стремительно развивающийся в эпидемиологическом аспекте грибковый патоген, отличающийся неблагоприятным профилем устойчивости к основным группам противогрибковых препаратов. В связи с обнаружением *C. auris* преимущественно в условиях госпитальной среды требу-

* Контактное лицо: Рябинин Игорь Андреевич,
e-mail: Igor.Ryabinin@szgmu.ru

ется разработка не только подходов к выявлению уникальных молекулярно-генетических маркеров штаммов этого вида, но и к поиску ассоциаций штаммовых маркеров с практически значимыми биологическими свойствами. Среди таких свойств, безусловно, два (устойчивость к противогрибковым препаратам и вирулентность) имеют приоритетное значение в диагностическом плане. Определенный интерес представляет решение вопроса, могут ли быть эти два признака ассоциированы у *C. auris*, в том числе в аспекте совместного наследования? Для оценки вирулентности *C. auris* разработаны биомодели на позвоночных (*Mus musculus*) [1, 2] и беспозвоночных животных (*Caenorhabditis elegans*, *Galleria mellonella*) [3]. Более того, на современном этапе сформировано мнение, что некоторые животные не только восприимчивы к *C. auris*, но могут быть потенциальными источниками или переносчиками данного микромицета, хотя реальные находки у животных немногочисленны и не имеют таксономической закономерности [4]. В связи с данным обстоятельством целесообразно расширить спектр видов для моделирования *C. auris*-инфекции. Определенные перспективы здесь открывают наблюдения над морскими беспозвоночными. Существует два тезиса в обосновании такого выбора. Во-первых, *C. auris* обладает галотолерантностью и вследствие этого может выживать в соленых водоемах [5, 6]; во-вторых, до сих пор нет убедительного объяснения почти одномоментного, как бы независимого появления *C. auris* в популяции людей в различных регионах мира. Один из возможных эпидемиологических «сценариев»: водный, морской путь распространения *C. auris* с последующей колонизацией людей, обитающих в прибрежных городах, и реализацией контактной передачи. В ходе океанической миграции, если такая возможна, *C. auris* может персистировать в толще воды свободно, либо инфицируя зоопланктон, переносясь с естественными течениями, либо в балластных резервуарах судов. Возможное «ответвление» такой миграции – инфицирование донного осадка. Поэтому целесообразно рассмотреть возможность воспроизведения инфекции у беспозвоночных животных с различным образом жизни и способами питания: роющие, питающиеся в донном иле (кишечнодышащие *Enteropneusta*, эхиуриды *Echiura*, сипункулиды *Sipuncula*); плавающие в толще воды и захватывающие в качестве пищи других мелких животных (щетинкочелюстные, «морские стрелки» *Chaetognatha*); бентосные или пелагические фильтраторы (оболочники *Tunicata*); донные, питающиеся за счет эндосимбионтов (погонофоры *Siboglinidae*).

При отборе «кандидатных» видов необходимо руководствоваться их анатомо-физиологическими особенностями, в частности развитием систем циркуляции жидкостей тела, аналогов иммунной системы, а также возможностью задействовать те же иммунные факторы, которые проявляются в уже известных модельных инфекциях, например, у *C. elegans*.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗБРАННЫХ ГРУПП МОРСКИХ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

Кольчатые черви и их особые группы. У кольчатых (*Annelida*) – полихет и олигохет – существуют две системы транспорта жидкости: целом и кровеносная система. Они в равной степени выполняют функцию дренажа межклеточного вещества с тем различием, что в полостях целома этот процесс идет интенсивнее, так как это способствует поддержанию гидростатического скелета. Целом состоит из сегментарных полостей, имеются поперечные перегородки – диссепименты (они же разграничивают сегменты тела), продольной перегородкой служит мезентерий, делящий тело на правую и левую часть. Каждый диссепимент имеет шесть отверстий: центральное – для кишки, верхнее – для спинного сосуда, нижние – для брюшного сосуда и нервной цепи, парные боковые отверстия – для каналов метанефридиев. У многих полихет в каждую полость целома выпячивается тифлозоль – слепой вырост кишки, что существенно облегчает дренаж целомической жидкости. Сосудистая (кровеносная) система состоит из двух сосудов, тянущихся на протяжении всего тела – спинного и брюшного, они же играют роль «сердец», но спинной сосуд в этом отношении лидирует. Между сосудами осуществляются кольцевые, «периэнтеральные» анастомозы [7, 8].

Системы или определенного комплекта обособленных иммунных органов нет, тем не менее у аннелид имеются механизмы врожденного иммунного ответа, детально изученные Salzet M. с коллегами [9]. У клеток крови (гемоцитов) авторами не показана иммунная функция, а свободные клетки полости тела (целоциты), напротив, представлены несколькими иммуно-активными группами, различающимися по функции в ответе на микробный патоген. Так, имеются клетки, напоминающие по функции натуральные киллеры человека, клетки-фагоциты, а также особые целоциты, окружающие и создающие анатомический барьер вокруг чужеродного агента. В последнем случае формируется некоторое подобие гранулемы. Существуют молекулярные механизмы распознавания типа «свое-чужое». Гуморальные факторы неспецифической резистентности разнообразны и представлены системой белков, напоминающей комплемент, поринами и перфоридами, лизоцимом и лизоцим-подобным ферментом – дестабилазой, некоторыми белками захвата железа, антимикробными пептидами, ингибиторами протеаз, а также целомическим цитолитическим фактором. Интересно, что последний может специфически связывать β -D-1,3-глюкан микроскопических грибов. В целомической жидкости встречаются белки типа цитокинов. Кроме того, у аннелид открыты зачатки адаптивного (специфиче-

ского) иммунного ответа. На введение некоторых чужеродных субстанций возможен ответный синтез антиген-связывающих белков, однако их антигенная специфичность сравнительно низкая.

Полихеты и олигохеты при повреждениях тела, как правило, могут терять множество сегментов, отверстия оголенного диссепимента головной части спадаются, и при этом не наблюдается яркой иммунной деятельности. Головной конец легко регенерирует утраченный «хвост». У первичных кольцецов вследствие их малосегментарности этот процесс едва ли возможен. У эхиурид и сипункулид подобная регенерация вовсе исключена. Их тело утрачивает внутренние перегородки, поэтому после повреждения тела заражение распространяется на весь организм и приводит к гибели животного. Но эти группы кольчатых червей интересуют нас с другой позиции.

У эхиуровых червей тело имеет вид вальковатого мешка, на головном конце находится «хобот», часто довольно длинный. При длине тела у некоторых особей 20-30 см он способен достигать метра [10]. Хобот может иметь лопасть, которая иногда расщепляется. Полость тела несегментированная, сплошная. В хоботе проходят три канала гидростатического скелета, которые часто продолжают в лопасть хобота. Каналы служат для движения хоботом, например, для втягивания его при опасности [11]. Эти каналы, возможно, являются родоначальниками амбулакральной системы иглокожих, которая предопределила формирование характерной симметрии тела и всех систем организма, в том числе – лимфоидных органов. Вероятно, органнй комплекс тела постепенно переходил в системы органов лопастей хобота, дериватами которых стали амбулакры (лучи) ранних иглокожих. Исходное количество гидростатических каналов навязывает трехлучевую симметрию тела, которая почти не встречается у ныне живущих и ископаемых организмов. Редкое исключение, имеющее трехлучевую структуру, – *Tribrachidium heraldicum* – ископаемое животное с тремя отростками тела. У иглокожих число лучей может варьировать, и недостающие фрагменты тела способны появляться вторично. Недавно благодаря полногеномному ДНК-секвенированию у эхиурид начали открывать иммунные механизмы. Так, у *Urechis unicinctus* обнаружен богатый набор генов, кодирующих паттерн-распознающие рецепторы: лектины С-типа, Toll-подобные рецепторы, рецепторы-«скавенджеры», белки, распознающие липид А из липополисахарида и связывающие β -D-1,3-глюканы. Имеются гомологи генов, регулирующих фагоцитоз, клеточную цитотоксичность, продукцию антимикробных пептидов и цитокин-подобных белков [12].

Гидростатический аппарат хобота более развит у сипункулид – донных червей-илоедов. Это довольно специфическая группа относится к аннелидам как дополнительный класс, поскольку обладает большим

обособлением. Полость тела (эпителий которой участвует в дренаже межклеточного вещества) почти сплошная, имеет три неполные перегородки. Система хобота получает здесь большое развитие: хобот снабжен целым венчиком щупальцев. Каждое щупальце имеет собственный гидростатический канал и способно независимо двигаться [13]. Эта деталь строения, на первый взгляд, столь сближает сипункулид с голотуриями, что сипункулиды ошибочно считались предковой формой последних. Ранние сообщения об иммунных реакциях у сипункулид на примере *Dendrostomum zostericum* относятся к 1950-1970-м годам: было показано, что при введении инактивированных клеток грамотрицательных бактерий в целомическую жидкость появляются антимикробные факторы; а при трансплантации фрагмента щупальца в целом вокруг трансплантата с участием гемоцитов формируется капсула [14, 15]. Клеточный компонент врожденного иммунитета у сипункулид представлен целоμοцитами 2-х типов – гранулоцитами и гиалиноцитами. Эти клетки способны продуцировать различные гидролазы, образовывать в ходе фагоцитоза активные формы кислорода. Кроме того, в целоме встречаются необычные клеточные агрегаты, заполненные аморфным материалом внутри. Снаружи они покрыты клетками с ресничным краем. Роль их в иммунном ответе не совсем понятна. Показано, что гранулоциты, гиалиноциты и клеточные агрегаты участвуют в уничтожении дрожжевых клеток [16]. Некоторые гранулоциты также способны образовывать нечто наподобие тромботической массы, способной иммобилизовать микробные клетки [17].

Погонофоры представляют собой группу животных, сильно обособленных в анатомическом и физиологическом плане. Они не имеют кишечника, хотя есть кровеносная система, состоящая из анастомозирующих спинного и брюшного сосуда, есть сердце, иногда с перикардием. Целом также состоит из трех сегментов. Первый сегмент сохраняет только одну левую подковообразную полость, от нее отходят целомиические каналы многочисленных щупальцев, иногда объединенных в общий венчик. Второй сегмент длиннее первого, он соответствует второму отделу тела, служащему для передвижения по трубке. Третий сегмент также состоит из двух половин, он самый длинный и тянется до конца тела. Иммунитет погонофор по существу схож с другими аннелидами, имеется множество генов рецепторов, участвующих в распознавании «паттернов», что показали данные полногеномного ДНК-секвенирования [18]. Однако, количество генов, связанных с иммунным ответом у сибоглинид (погонофор), редуцировано в сравнении с другими аннелидами, поскольку это необходимо для обеспечения симбиоза сибоглинид и прокариота-прокормителя [19].

Щетинкочелюстные. Это совершенно обособленная группа вторичноротых животных; ее появление и развитие, вероятнее всего, совершенно не связано ни с эволюцией иглокожих, ни с ветвью, давшей хордовых. Щетинкочелюстные, или «морские стрелки» (*Chaetognata*), – довольно малочисленны, известны со среднего кембрия. Если предположить, что они являются потомками древнейших полихет, то у них можно выявить и некоторую прогрессию, и некоторую дегенерацию. У хетогонат сегментация почти потеряна, существуют цельные гонады, кишечник без дивертикулов; появились плавники (возможно, впервые в эволюции), выражен головной отдел и ловчий аппарат. Усложнилась нервная система, которая образовала два центральных ганглия. С другой стороны, нет выделительной и кровеносной систем. Их заменяет целом. Как и у многих вторичноротых, он состоит из трех отделов, каждый из них разделен перегородкой, идущей через все тело, на правую и левую часть [20, 21]. Это единственный остаток сегментарности. Иммунные механизмы у щетинкочелюстных еще не изучены.

Кишечнодышащие и оболочники. Полухордовые, представленные главным образом кишечнодышащими, филогенетически близки к иглокожим животным, хотя и обладают рядом отличительных черт. Полухордовые считались ветвью эволюции, противоположной иглокожим и прямо завершающейся появлением хордовых и человека. Возможно, предки полухордовых также имели родоначальника среди кольцецов, поскольку в их организации еще остается выраженная метамерия. Представители этого типа также претерпевали свой расцвет в палеозойскую эру, и до нас дошли довольно измененные потомки древних форм. Тип подразделяется на два класса: кишечнодышащие (*Enteropneusta*) и крыложаберные (*Pterobranchia*). К последним когда-то принадлежала богатая видами группа граптолитов, полностью вымершая в конце палеозоя. Эти животные обладают настоящей двусторонней симметрией.

Более простую организацию имеют энтеропнейсты (Рис. 1).

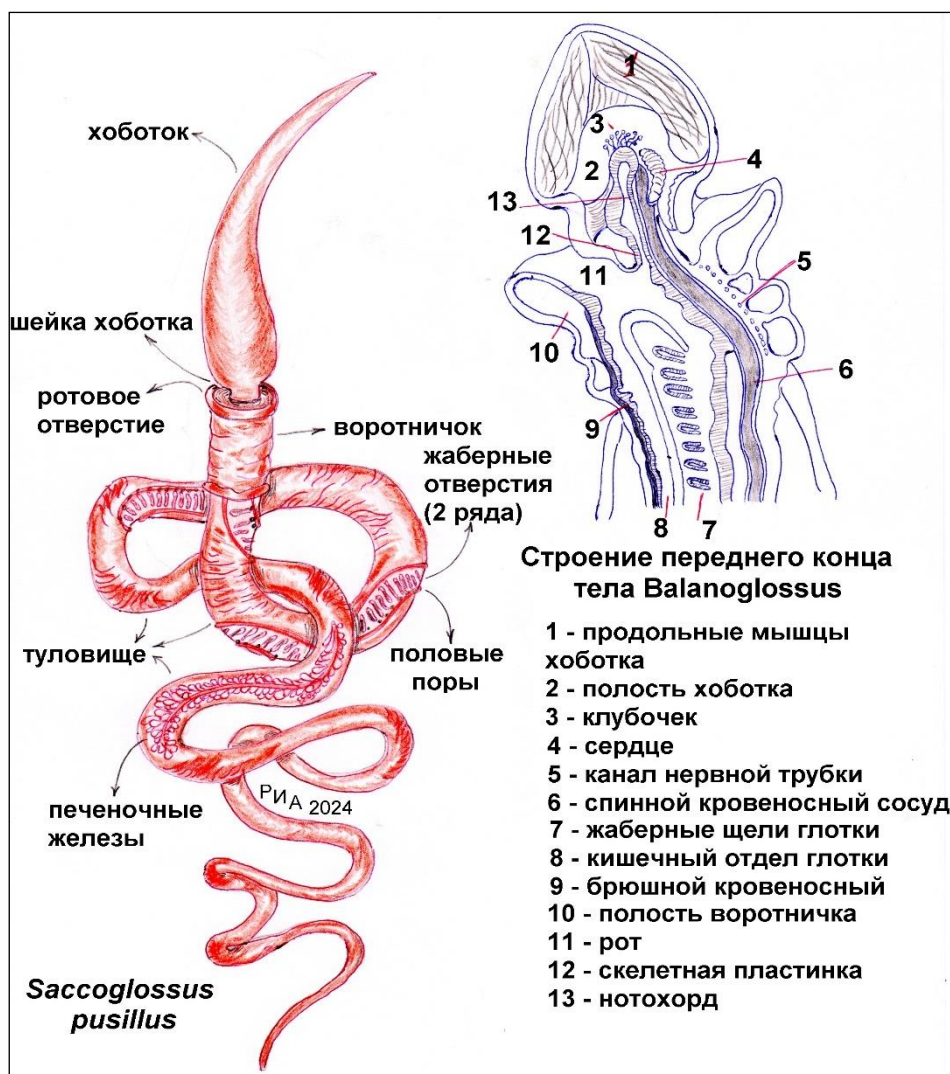


Рис. 1. Строение *Enteropneusta* на примере родов *Saccoglossus* и *Balanoglossus*. Перерисовано с [Жизнь животных. Том 2. Беспозвоночные / Под ред. действующего члена АН СССР Л.А. Зенкевича. – М.: «Просвещение», 1968. – 606 с.], с изменениями.

Сосудистая система здесь в общих чертах повторяет таковую у кольцецов, она является настоящей кровеносной системой. У энтеропнейст интенсифицируется газообмен, который имеет слабую структурную поддержку у иглокожих. Это явление связано, прежде всего, с переходом к активно подвижному образу жизни: все кишечнодышащие – роющие животные. Представители класса обладают настоящим органом дыхания – жаберными щелями, которые представляют собой вытянутые сквозные свищи в стенке тела и кишечной трубке, расположенные в два ряда на протяжении большей части тела вплоть до «печеночных отростков». Кровеносная система состоит из двух сосудов – спинного и брюшного, дающих кольцевые анастомозы. Спинной кровеносный сосуд дает специальные дериваты в переднем отделе тела, именуемом хоботком. Прежде всего, это настоящее сердце, представляющее собой двугорлый мышечный сосуд в форме бочки. Сердце открывается в полость хоботка, представляющую собой сосудистую лауну. Сам хоботок – мышечно-сосудистый орган, предназначенный для рытья нор. Сердце нагнетает кровь в полость хоботка, он расширяется и вытягивается, затем мышцы-ретракторы подтягивают тело. Так животное продвигается в мягком морском грунте.

Другой полостной орган энтеропнейст – кольцевая полость воротничка, служащая для дренирования продуктов выделения. Полость хобота, наряду с полостью воротничка, является некоторым прообразом органов лимфодренажа [22, 23]. У крыложаберных воротничок дает специфические производные – парные руки (1-8 пар), на которых располагается множество щупальцев (органов движения и захвата пищи). Крыложаберные до настоящего времени дошли в составе всего трех родов, для них не характерна червеобразная форма тела и роющая функция утрачивается. У полухордовых нет самостоятельных лимфоидных органов как таковых. Существовали ли эти органы у граптолитов – колониальных пелагических крыложаберных, неизвестно, поскольку в палеонтологических отпечатках такие тонкие детали неразличимы.

Интересно, что для подавляющего большинства планктонных организмов развитые органы иммунной и лимфодренажной систем не характерны, а иглокожие минуют эту стадию еще в личиночной форме. Однако то обстоятельство, что спинной, а не брюшной, сосуд является ведущим, сближает кровеносную систему *Hemichordata* с сосудистым руслом кольцецов. Возможно, хоботок и полость пояса являются производными трех гидростатических каналов хобота эхиуровых червей. Иными словами, здесь мы видим примитивные сосудистые системы, где лимфоидный аппарат дегенерировал или не развивался вовсе.

Еще в 1983 г. у представителя полухордовых *Saccoglossus horsti* в окружении внутренних органов нашли клетки, способные к фагоцитозу [24]. В слизи, покрывающей тело *S. ruber*, как и в тканях животного,

обнаружен агглютинин, содержащий остатки D-галактозы, который считают гуморальным фактором врожденного иммунитета [25]. У энтеропнейст имеются гены Toll-подобных рецепторов и белка, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей [26]. Недавно у *S. kowalevskii* обнаружены механизмы противовирусного иммунного ответа: в опыте животному вводили синтетическую двухцепочную РНК, в ответ на нее повышалась экспрессия транскрипционного фактора NF-κB и ряда детерминант, запускающих каскад интерферона [27].

Подтип личиночно-хордовые (*Urochordata*), или оболочники (*Tunicata*) из-за совершенно особого вида взрослых форм. Однако детальное изучение филогенеза туникат, в особенности их личиночных стадий, заставило пересмотреть их систематический статус. Большой вклад в этом направлении сделан И.И. Мечниковым и А.О. Ковалевским. К личиночно-хордовым относятся: асцидии, пирсомы, сальпы, аппендикулярии и боченочки. В сосудистой системе появляется ряд ароморфозов, характерных для позвоночных. Сердце, представляющее собой мускулистый двугорлый сосуд, лежит на брюшной стороне тела. От него к глотке отходит легочный ствол, который дает множество ветвей к жаберным щелям. С другого конца в сердце впадает сосуд, собирающий кровь от внутренних органов. У туникат нет системы мелких сосудов и капилляров, все пространство между описанными сосудами занято крупными лакунами, т.е. кровеносная система открытого типа. Лимфатическая система у оболочников не развивается, поскольку кровеносная система является достаточным иммуно-транспортным руслом, уровень организации представителей не требует дополнительного дренажа межклеточного вещества [28-30].

Несмотря на это, туникаты интересны нам в другом отношении. У *Pyrosoma* spp., исключая ряд гигантских форм, на спинной стороне глотки развиваются парные вытянутые клеточные массы, представляющие органы кроветворения. Вероятно, у других туникат соответствующая структура представлена клетками и диффузно рассредоточена по всему организму.

У пирсом выделение органа кроветворения связано с общей тенденцией к конденсации всех систем. Дело в том, что именно пирсомы являются оболочниками, образующими истинную колонию, способную к свободному плаванию. Сальпы также являются пелагическими колониальными организмами, но их колонии менее совершенны и, скорее всего, эволюционно молоды, т.к. отдельные особи в них связаны слабо. Особым отличием колонии пирсом является то, что она представляет собой единый пелагический организм, состоящий из большого числа особей, объединенных общей туникой и мышечными тяжами. Это обстоятельство требует максимального уменьшения и конденсации органых сетей отдельной особи,

что и придает колонии легкость и плавучесть.

Есть еще одно обстоятельство, требующее развития обособленного аналога аппарата лимфоцитопоза. Пирсомы обладают способностью светиться. Это свечение производится особыми симбиогенными органами, расположенными в ротовом отделе глотки. Эти органы заселены светящимися бактериями, которые используют для жизнедеятельности питательные вещества и кислород из крови пирсом. Наличие в организме прокариотических симбионтов обязывает его к особому развитию механизмов иммунитета. Аналогичное приспособление у человека – *nodi lymphatici solitarii et agregati*, контролирующее количество, состав и локализацию микробиоты кишечника.

Оболочки отличаются хорошо развитой иммунной системой. В тунике обнаруживаются различные типы клеток, к наиболее распространенным относятся цитотоксические гранулоциты, синтезирующие антимикробные пептиды и феноксидазу; фагоциты; клетки, секретирующие кислоту; клетки-сети, обеспечивающие стягивание туники в месте ранения. В гемолимфе имеются гемоциты различных функциональных типов, обеспечивающие фагоцитоз и клеточную цитотоксичность. Обнаружены как мигрирующие, так и фиксированные фагоциты. Гемоциты туники секретируют гистамин и гепарин. В пищеварительной системе имеются особые «клетки-привратники». В тканях кишечного тракта обнаружены Toll-подобные рецепторы, маннозо-связывающие лектины и хитин-связывающие белки, которые, вопреки названию, могут взаимодействовать с поверхностью клеток различных бактерий. К гуморальным факторам врожденного иммунитета у туники относят систему комплемента, лектины, антимикробные пептиды (галоциамины, клаванины). Туники способны к распознаванию своего и чужого, фагоцитозу, воспалению, клеточной цитотоксичности, образованию капсулы вокруг чужеродного тела и отторжению трансплантата, возможно, даже к ответу на развитие опухолей [31-33]. Интересно, предки подтипа настоящих хордовых (*Vertebrata*), коими являлись представители подтипа бесчерепных (*Acrania*) совершенно не содержат в себе выраженных структур лимфатического русла. Палеонтологические сведения наталкивают на тот факт, что бесчерепные не являлись некими эволюционно «продвинутыми» формами, а развивались от примитивных предков, возможно, именно от полухордовых. Оболочки превосходят их по уровню развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ БИОИНФОРМАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ генетического окружения детерминант резистентности к противогрибковым лекарственным средствам *C. auris* выполнен с использованием данных полного генома штамма *C. auris* B11220, RefSeq GCF_003013715.1, сборка ASM301371v2 (референс-геном) в «Genome Data Viewer».

В анализ включены последовательности белков *C. elegans*, экспрессия структурных генов для которых возрастает в 4 и более раз при экспериментальной инфекции, обусловленной *C. albicans* [34]. Последовательности открытых рамок считывания (ORFs) *C. elegans* F44E5.5 (белок семейства Hsp70), C37A5.2 (антимикробный фактор), C50F2.10 (антимикробный фактор), C01G6.7 (ацил-КоА-синтетаза), R09B5.9 (антимикробный пептид ценацин) и Y46H3A.4 (липаза) получены непосредственно в базе «UniProt» (№№ G5ECU5_CAEEL, O62092_CAEEL, ABF2_CAEEL, ACS7_CAEEL, O44613_CAEEL, E0DBK9_CAEEL). Последовательности ORFs F52F10.3 (ацилтрансфераза), ZK550.2 (мембранный транспортер), T07G12.5 (транспортер ксантина/урацила/витамина C), T19H5.1 (хитиназа) и T21C9.8 (транстриетин-подобный белок) получены посредством базы данных «Alliance of Genome Resources», через которую удалось получить данные первичной структуры из базы «GenBank»; №№ последовательностей: CCD69592.2, NP_503058.1, NP_501947.1, NP_001254215.1 и NP_505721.2. Последовательность тяжелой цепи ферритина (ORF C54F6.14) получена напрямую из базы «NCBI» (№ NP_504944.2). Информацию о белках, которые кодируются ORFs T09B9.2 (пермеаза) и Y60C6A.1 (функция продукта неизвестна), получили через базу данных «PaxDb: Protein Abundance Database 5.0», которая направила на соответствующие последовательности в «UniProt» (Q10048_CAEEL и Q9UAZ5_CAEEL). Последовательность тиоредоксина (ORF M01H9.1) также выкопирована через «UniProt» (Q94282_CAEEL), но доступ получен через ресурс «Expression Atlas».

Поиск гомологов проведен посредством ресурса «Protein-BLAST» в протеомах представителей таксонов Echiura (taxid:6427); Sipuncula (taxid:6433); Siboglinidae (taxid:41324); Chaetognatha (taxid:10229); Enteropneusta (taxid:10220) и Tunicata (taxid:7712) с помощью алгоритма «DELTA-BLAST» [35]. На странице отчета настроена выдача 10 первых ближайших гомологов, отсортированных по E-уровню.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование генетического окружения детерминант резистентности к противогрибковым лекарственным препаратам затруднено тем, что многие

структурные гены *C. auris* обозначены как кодирующие белки неизвестной функции. Однако в ближайшем окружении гена-«мишени» эхинокандиновых препаратов β -1,3-D-глюкан-синтазы *fks1* обнаружен ген фермента α -1,6-маннозилтрансферазы (Рис. 2).

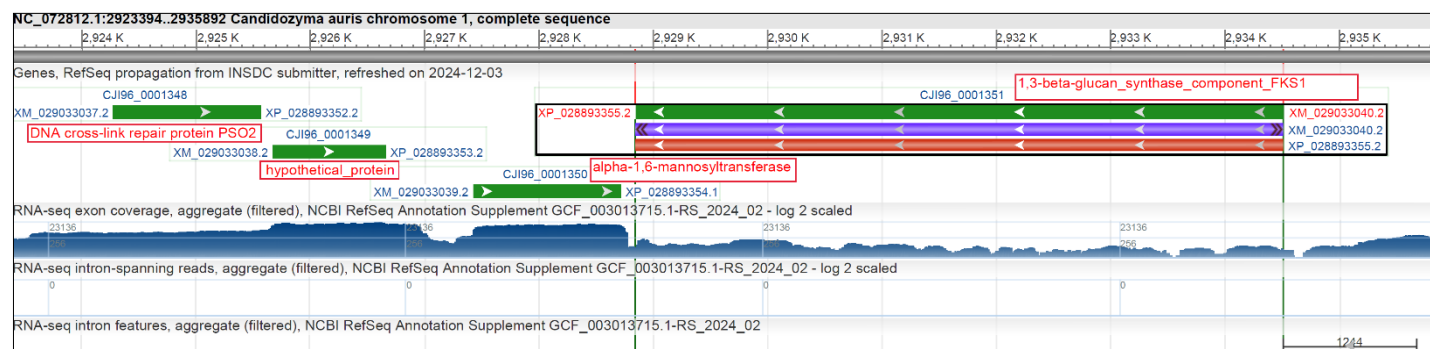


Рис. 2. Фрагмент 1-ой хромосомы *C. auris* В1 1220. Видно соседнее расположение структурных генов β -1,3-D-глюкан-синтазы (выделен вертикальными линиями) и α -1,6-маннозилтрансферазы (на диаграмме левее).

Аминокислотные замены в FKS1 у *C. auris* и других возбудителей инвазивного кандидоза считают основным механизмом развития устойчивости к канидинам [36], в то же время α -1,6-маннозилтрансфераза принимает участие в процессе химической модификации клеточной стенки, которая позволяет *C. auris* препятствовать завершению фагоцитоза дрожжевых клеток в нейтрофилах [37]. Интересно, что у более широко известных и распространенных возбудителей кандидозов – *C. albicans* и *Nakaseomyces glabratus* данный механизм не имеет такого значения.

Как видно из представленного примера, ассоциация антимикотико-резистентности и некоторых механизмов вирулентности у *C. auris* принципиально возможна; более подробная информация по этому направлению станет доступна по мере дальнейшей редакции геномной аннотации. Данное обстоятельство указывает на актуальность исследования вирулентности у кандин-резистентных штаммов *C. auris*.

Поиск гомологов последовательностей факторов иммунного ответа на грибковые патогены у *C. elegans* дал следующие результаты:

1. Белок типа Hsp70. Гомологи имеются у *Clavelina lepadiformis*, *Styela clava*, *Phallusia mammillata* (Tunicata); *Lamellibrachia satsuma*, *Ridgeia piscesae* (Siboglinidae); *Urechis unicinctus* (Echiura); *Phascolosoma esculenta* (Sipuncula). E-уровень – 0, перекрытие – 99-100%, идентичность – 65,26-72,15%.

2. Ацилтрансфераза. Гомологи имеются у *Clavelina lepadiformis* и *Ciona intestinalis* (Tunicata), *Saccoglossus kowalevskii* (Enteropneusta). E-уровень – $2e-52$ - $6e-57$, перекрытие – 82-89%, идентичность – 21,19-25,76%.

3. Тиоредоксин. Гомологи имеются у *Saccoglossus kowalevskii* (Enteropneusta), *Styela clava* (Tunicata), *Lamellibrachia satsuma*, *Ridgeia piscesae* (Siboglinidae). E-уровень – $6e-15$ - $2e-29$, перекрытие

– 63-94%, идентичность – 14,63-35,24%.

4. Мембранный транспортер. Гомологи имеются у *Saccoglossus kowalevskii* (Enteropneusta), *Styela clava*, *Ciona intestinalis*, *Oikopleura dioica* (Tunicata), *Spadella cephaloptera* (Chaetognatha). E-уровень – $2e-29$ - $3e-49$, перекрытие – 85-92%, идентичность – 9,96-24,26%.

5. Антимикробный пептид fipr-22. Гомологи имеются у *Oikopleura dioica* (Tunicata) и *Lamellibrachia satsuma* (Siboglinidae). E-уровень – 0,003 - $3e-04$, перекрытие – 58-60%, идентичность – 25,64-26,55%.

6. Антимикробный пептид abf-2 не имеет гомологов.

7. Транспортер ксантина / урацила / витамина С. Гомологи имеются у *Saccoglossus kowalevskii* (Enteropneusta), *Styela clava*, *Ciona intestinalis*, *Clavelina lepadiformis* (Tunicata) и *Ridgeia piscesae* (Siboglinidae). E-уровень – $2e-90$ - $5e-99$, перекрытие – 86-94%, идентичность – 31,05-33,86%.

8. Тяжелая цепь ферритина. Гомологи имеются у *Saccoglossus kowalevskii* (Enteropneusta), *Phascolosoma esculenta* (Sipuncula), *Lamellibrachia satsuma*, *Ridgeia piscesae* (Siboglinidae). E-уровень – $2e-57$ - $6e-63$, перекрытие – 94-97%, идентичность – 50,61-61,82%.

9. Хитиназа не имеет гомологов.

10. АцилКоА-синтетаза. Гомологи имеются у *Phallusia mammillata*, *Styela clava*, *Clavelina lepadiformis* (Tunicata), *Saccoglossus kowalevskii* (Enteropneusta), *Ridgeia piscesae* (Siboglinidae). E-уровень – $2e-164$ - $6e-169$, перекрытие – 90-98%, идентичность – 29,03-34,58%.

11. Продукт ORF Y60C6A.1 не имеет гомологов.

12. Антимикробный пептид ценацин. Гомологи имеются только у *Styela clava* и *Clavelina*

lepadiformis (*Tunicata*). Е-уровень –0,011-0,03; перекрытие – 54-60%, идентичность – 42-46,67%.

13. Пермеаза. Гомологи имеются у *Styela clava*, *Phallusia mammillata*, *Clavelina lepadiformis*, *Ciona intestinalis* (*Tunicata*), *Saccoglossus kowalevskii* и *Schizocardium californicum* (*Enteropneusta*). Е-уровень – 4e-65 - 5e-70, перекрытие – 87-93%, идентичность – 21,43-29,46%.

14. Липаза. Гомологи имеются у *Lamellibrachia satsuma*, *Ridgeia piscesae* (*Siboglinidae*), *Saccoglossus kowalevskii* (*Enteropneusta*), *Oikopleura dioica*, *Phallusia mammillata*, *Clavelina lepadiformis*, *Ciona intestinalis* (*Tunicata*). Е-уровень – 4e-24 - 2e-31, перекрытие – 36-59%, идентичность – 14,11-24,34%.

15. Транстиретин-подобный белок гомологов не имеет.

Таким образом, в результате исследования у микроорганизмов изученных таксонов найдены гомологи для 11 из 15 белков *C. elegans*, достоверно участвующих в ответе на грибковые патогены. Большинство гомологов обнаружено у оболочников (10), кишечнодышащих (8) и погонофор (7); у других групп беспозвоночных выявляли гомологию не более, чем с 1-2 белками. Сравнительно ограниченный круг видов, среди которых выявлены гомологи, очевидно, объясняется небольшим охватом полногеномным ДНК-секвенированием и аннотированием интересующих групп беспозвоночных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании приведенного анализа и биоинформационного исследования в качестве наиболее перспективной группы животных для изучения взаимодействия с *C. auris* можно рассматривать оболочников. В обосновании данного вывода положены следующие факты:

1. оболочники имеют максимальное количество белковых факторов противогрибкового иммунитета, гомологичных белкам *C. elegans*;

2. в отличие от полухордовых и погонофор, именно у оболочников наиболее детально изучено функционирование иммунной системы;

3. оболочники некоторых видов принципиально доступны для поддержания в лабораторных условиях. Особей продают поставщики животных и оснащения для морских аквариумов, а некоторых представителей собирают в естественной среде обитания в промышленных масштабах. К таким относится *Halocynthia aurantium* (асцидия пурпурная), обитающая в Японском море. Из ее туники получают фракцию каротиноидов, использующуюся в качестве биологической активной добавки к питанию [38];

4. оболочники являются фильтраторами по способу питания, поэтому в их пищеварительный тракт клетки *C. auris* или другого дрожжевого гриба можно ввести просто путем добавления суспензии к воде аквариума;

5. дрожжи медицински значимых видов неоднократно выделяли из морских водоемов. Среди них, например, *Candida tropicalis*, *Meyerozyma guilliermondii*, *Pichia kudriavzevii*, *Yarrowia lipolytica*, *Rhodotorula mucilaginosa* [39] и собственно *C. auris*, как упоминалось ранее. В то же время ранее взаимодействие иммунцитов туникат и дрожжевых клеток показана в эксперименте [40, 41], можно предположить естественно встречающиеся микотические инфекции у оболочников, обусловленные галотолерантными дрожжами.

В рассмотрении вопроса взаимодействия представителей туникат со штаммами *C. auris*, помимо развития новых биомоделей инфекций, открывается еще одна интересная перспектива: из тканей некоторых асцидий получены соединения, обладающие противогрибковой активностью [42, 43]. Данное обстоятельство особенно актуально в отношении *C. auris*-инфекции, ввиду узкого круга этиотропных средств терапии.

Работа выполнена в рамках темы НИР Государственного задания Минздрава России «Генетические биомаркеры и биологические особенности Candida auris – возбудителя контактиозного инвазивного кандидоза» (№НИОКТР 122012100283-8).

ЛИТЕРАТУРА

1. Босак И.А., Выборнова И.В., Чилина Г.А. и др. Вирулентность и особенности патогенеза диссеминированного кандидоза, обусловленного штаммами *Candida auris* с различной фосфолипазной активностью, в экспериментальной модели. Проблемы медицинской микологии. 2023; 25 (4): 52-58. [Bosak I.A., Vybornova I.V., Chilina G.A., et al. Virulence and pathogenesis features of disseminated candidiasis caused by *Candida auris* strains with different phospholipase activity in an experimental model. Problems in Medical Mycology. 2023; 25 (4): 52-58. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2023-4-52-58.
2. Босак И.А., Выборнова И.В., Чилина Г.А. и др. Вирулентность штаммов *Candida auris* с различной гемолитической активностью в экспериментальной модели. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (2): 89. [Bosak I.A., Vybornova I.V., Chilina G.A., et al. Virulence of *Candida auris* strains with different hemolytic activity in an experimental model. Prob. Med. Mycol. 2024; 26 (2): 89. (In Russ.)].
3. Hernando-Ortiz A., Mateo E., Perez-Rodriguez A., et al. Virulence of *Candida auris* from different clinical origins in *Caenorhabditis elegans* and *Galleria mellonella* host models. Virulence. 2021; 12 (1): 1063-1075.

doi:10.1080/21505594.2021.1908765

4. Garcia-Bustos V., Cabañero-Navalon M.D., Ruiz-Gaitán A., et al. Climate change, animals, and *Candida auris*: insights into the ecological niche of a new species from a One Health approach. Clin. Microbiol. Infect. 2023; 29 (7): 858-862. doi:10.1016/j.cmi.2023.03.016
5. Arora P., Singh P., Wang Y., Yadav A., et al. Environmental Isolation of *Candida auris* from the Coastal Wetlands of Andaman Islands, India. MBio. 2021; 12 (2): e03181-20. doi:10.1128/mBio.03181-20
6. Оганесян Э.Г., Гусева А.О., Чилина Г.А. и др. Термотолерантность и галотолерантность *Candida auris* – ключи для видовой идентификации? Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1). С. 46-53. [Oganesyan E.G., Guseva A.O., Chilina G.A., et al. Thermotolerance and halotolerance of *Candida auris* – keys to species identification? Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 46-53. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2024-1-46-53
7. Parapar J., Candás M., Cunha-Veira X., Moreira J. Exploring annelid anatomy using micro-computed tomography: A taxonomic approach. Zoologischer Anzeiger. 2017; 270: 19-42. doi:10.1016/j.jcz.2017.09.001
8. Ponz-Segrelles G., Glasby C.J., Helm C., et al. Integrative anatomical study of the branched annelid *Ramisyllis multicaudata* (Annelida, Syllidae). J. Morphol. 2021; 282 (6): 900-916. doi:10.1002/jmor.21356
9. Salzet M., Tasiemski A., Cooper E. Innate immunity in lophotrochozoans: the annelids. Curr. Pharm. Des. 2006; 12 (24): 3043-3050. doi: 10.2174/138161206777947551
10. Goto R., Sakamoto S., Hayakawa J., et al. Underwater observations of the giant spoon worm *Ikeda taenioides* (Annelida: Echiura: Ikedidae) in a subtidal soft-bottom environment in northeastern Japan, which survived tsunamis of the 2011 off the Pacific Coast of Tohoku Earthquake. J. Oceanogr. 2017; 73: 103-113. doi:10.1007/s10872-016-0380-2
11. Temereva E.N., Kuznetsov P.A., Kiseleva E.A. The morphology and microscopic anatomy of the Deep-Sea echiurid *Protobonellia zenkevitchi* Murina, 1976. Russ. J. Mar. Biol. 2017; 43: 447-464. doi:10.1134/S1063074017060104
12. Dong H., Huang D., Zhang J., et al. Exploring the innate immune system of *Urechis unicinctus*: Insights from full-length transcriptome analysis. Gene. 2024; 928: 148784. doi: 10.1016/j.gene.2024.148784
13. Schulze A., Kawauchi G.Y. How many sipunculan species are hiding in our oceans? Diversity. 2021; 13 (2): 43. doi:10.3390/d13020043
14. Triplett E.L., Cushing J.E., Durall G.L. Observations on some immune reactions of the sipunculid worm *Dendrostomum zosteriolum*. The American Naturalist. 1958; 92 (866): 287. doi: 10.1086/282037
15. Evans E.E., Cushing J.E., Evans M.L. Comparative immunology: sipunculid bactericidal responses. Infect Immun. 1973; 8 (3): 355-359. doi: 10.1128/iai.8.3.355-359.1973
16. Lunetta G.D., Farina E., Manione R. *Sipunculus nudus*: Particulate components of the coelomic fluid and its relationship with brown bodies. Italian Journal of Zoology. 2004; 71(3): 191-199.
17. Lombardo T., Blanco G.A. Clot formation in the sipunculid worm *Themiste petricola*: a haemostatic and immune cellular response. Int. J. Cell Biol. 2012; 2012: 280675. doi: 10.1155/2012/280675
18. Nyholm S.V., Song P., Dang J., et al. Expression and putative function of innate immunity genes under in situ conditions in the symbiotic hydrothermal vent tubeworm *Ridgeia piscesae*. PLoS One. 2012; 7 (6): e38267. doi:10.1371/journal.pone.0038267
19. Moggioli G., Panossian B., Sun Y., et al. Distinct genomic routes underlie transitions to specialised symbiotic lifestyles in deep-sea annelid worms. Nat. Commun. 2023; 14 (1): 2814. doi:10.1038/s41467-023-38521-6
20. Ahnelt P. Chaetognatha. Biology of the Integument / Ed. by J. Bereiter-Hahn, A.G. Matoltsy, K.S. Richards. – Springer, Berlin, Heidelberg, 1984. doi: 10.1007/978-3-642-51593-4_40
21. Harzsch S., Müller C.H.G., Perez Y. Chaetognatha. Evolutionary developmental biology of invertebrates 1. Ed. by A. Wanninger. Vienna: Springer, 2015. P. 215-240. doi: 10.1007/978-3-7091-1862-7_10
22. Malakhov V.V., Lukinykh A.I., Ezhova O.V. Digestive system anatomy and feeding mechanism of *Quatuoralisia malakhovi* (Hemichordata, Torquaratoridae). Dokl. Biol. Sci. 2024; 514 (1): 6-9. doi:10.1134/S0012496623600100
23. Holland N.D., Kuhn L.A., Osborn K.J. Morphology of a new deep-sea acorn worm (class *Enteropneusta*, phylum *Hemichordata*): a part-time demersal drifter with externalized ovaries. J. Morphol. 2012; 273 (7): 661-671. doi:10.1002/jmor.20013
24. Rhodes C.P., Ratcliffe N.A. Coelomocytes and defence reactions of the primitive chordates, *Branchiostoma lanceolatum* and *Saccoglossus horsti*. Developmental & Comparative Immunology. 1983; 7 (4): 695-698. doi:10.1016/0145-305X(83)90096-4
25. Millar D.A., Ratcliffe N.A. Activity and preliminary characterisation of a hemagglutinin from the hemichordate *Saccoglossus ruber*. Dev. Comp. Immunol. 1987; 11 (2): 309-320. doi:10.1016/0145-305x(87)90075-9
26. Bump P., Khariton M., Stubbart C., et al. Comparisons of cell proliferation and cell death from tornaria larva to juvenile worm in the hemichordate *Schizocardium californicum*. Evodevo. 2022; 13 (1): 13. doi:10.1186/s13227-022-00198-1
27. Tassia M.G., Hallowell H.A., Waits D.S., et al. Induced immune reaction in the acorn worm, *Saccoglossus kowalevskii*, informs the evolution of antiviral immunity. Mol. Biol. Evol. 2023; 40 (5): msad097. doi:10.1093/molbev/msad097
28. Nielsen C. Animal evolution interrelationships of the living phyla. N.Y.: OUP Oxford, 2012. 402 pp.

29. Lemaire P., Piette J. Tunicates: exploring the sea shores and roaming the open ocean. A tribute to Thomas Huxley. Open Biol. 2015; 5 (6): 150053. doi: 10.1098/rsob.150053
30. Nanglu K., Leroosey-Aubril R., Weaver J.C., Ortega-Hernández J. A mid-Cambrian tunicate and the deep origin of the ascidiacean body plan. Nat. Commun. 2023; 14 (1): 3832. doi:10.1038/s41467-023-39012-4
31. Franchi N., Ballarin L. Immunity in protochordates: the tunicate perspective. Front. Immunol. 2017; 8: 674. doi:10.3389/fimmu.2017.00674
32. Cooper E.L., Parrinello N. Immunodefense in tunicates: cells and molecules. The Biology of Ascidiaceans. Ed. by H. Sawada, H. Yokosawa, C.C. Lambert. Tokyo: Springer, 2001. 470 pp. doi:10.1007/978-4-431-66982-1_57
33. Cima F., Caicci F., Nittoli V., et al. Immunological response to bacterial infection in a pelagic tunicate: Inflammation in the salp *Thalia democratica*. J. Invertebr. Pathol. 2018; 159: 28-40. doi:10.1016/j.jip.2018.10.012
34. Pukkila-Worley R., Ausubel F.M., Mylonakis E. *Candida albicans* infection of *Caenorhabditis elegans* induces antifungal immune defenses. PLoS Pathog. 2011; 7 (6): e1002074. doi:10.1371/journal.ppat.1002074
35. Boratyn G.M., Schäffer A.A., Agarwala R., et al. Domain enhanced lookup time accelerated BLAST. Biol. Direct. 2012; 7: 12. doi: 10.1186/1745-6150-7-12
36. Tian S., Wu Y., Li H., et al. Evolutionary accumulation of FKS1 mutations from clinical echinocandin-resistant *Candida auris*. Emerg. Microbes. Infect. 2024; 13 (1): 2377584. doi:10.1080/22221751.2024.2377584
37. Horton M.V., Johnson C.J., Zarnowski R., et al. *Candida auris* cell wall mannosylation contributes to neutrophil evasion through pathways divergent from *Candida albicans* and *Candida glabrata*. MSphere. 2021; 6 (3): e0040621. doi:10.1128/mSphere.00406-21
38. Моторя Е.С., Пивенко Т.Н., Задорожный П.А. и др. Идентификация каротиноидов туники асцидии пурпурной *Halocynthia aurantium*. Известия ТИНРО. 2011; 167: 252-261. [Motorya E.S., Pivenko T.N., Zadorojnyi P.A., et al. Identification of carotenoids from the tunic of purple ascidian *Halocynthia aurantium*. News of TINRO. 2011; 167: 252-261. (In Russ.)].
39. Kutty S.N., Philip R. Marine yeasts-a review. Yeast. 2008; 25 (7): 465-483. doi: 10.1002/yea.1599
40. Kelly K.L., Cooper E.L., Raftos D.A. A humoral opsonin from the solitary urochordate *Styela clava*. Dev. Comp. Immunol. 1993; 17 (1): 29-39. doi: 10.1016/0145-305x(93)90013-g
41. Cima F., Perin A., Burighel P., et al. Morpho-functional characterization of haemocytes of the compound ascidian *Botrylloides leachi* (Tunicata, Ascidiacea). Acta Zool. 2001; 82: 261-274. doi:10.1046/j.1463-6395.2001.00087.x
42. Casertano M., Menna M., Imperatore C. The ascidian-derived metabolites with antimicrobial properties. Antibiotics (Basel). 2020; 9 (8): 510. doi:10.3390/antibiotics9080510
43. Gao P., Khong H.Y., Mao W., et al. Tunicates as sources of high-quality nutrients and bioactive compounds for food/feed and pharmaceutical applications: a review. Foods. 2023; 12 (19): 3684. doi:10.3390/foods12193684

Поступила в редакцию журнала 19.02.25

Принята к печати 17.03.25



Для цитирования: Прокопьев В.В., Эпп Е.В., Щербинина Т.В., Руденко А.В. Устойчивость аскомицетовых и базидиомицетовых дрожжей кишечника к антимикробной активности сыворотки. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (1): 56-62. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-56-62

For citation: Prokopiev V.V., Epp E.V., Shcherbinina T.V., Rudenko A.V. Resistance of ascomycetous and basidiomycetous intestinal yeasts to antimicrobial activity of serum. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (1): 56-62. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-56-62

УСТОЙЧИВОСТЬ АСКОМИЦЕТОВЫХ И БАЗИДИОМИЦЕТОВЫХ ДРОЖЖЕЙ КИШЕЧНИКА К АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ

^{1,2}Прокопьев В.В. (доцент, врач-бактериолог)*, ²Эпп Е.В. (зав. лаб.), ^{1,2}Щербинина Т.В. (биолог, магистрант), ¹Руденко А.В. (зав. учеб. лаб.)

¹Алтайский государственный медицинский университет (кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии; Институт биологии и биотехнологии); ²ООО КДЛ «Здоровье», Барнаул, Россия

Появление и доступность такого диагностического инструментария, как масс-спектрометрия в медицинских микробиологических лабораториях, привело к расширению этиологического спектра выявляемых микромицетов. Обнаружение новых таксонов поставило вопрос о роли найденных микроорганизмов во взаимодействии с человеком, а именно: вызывают ли найденные грибы заболевания, выполняют пробиотические функции или являются транзитной микробиотой.

В большей степени патогенетическая функция микроорганизмов связана с их способностью к продукции факторов патогенности, таких как ферменты агрессии, формирование биопленок, токсинообразование и т.д. В то же время способность к преодолению защитных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета также может иметь существенное значение в патогенезе инфекционного заболевания.

В нашей работе мы исследовали интегративное влияние сыворотки крови человека на скорость роста клинических штаммов дрожжевых микромицетов кишечника.

*Нами была обнаружена выраженная способность *Candida albicans* преодолевать антимикробную активность сыворотки. Также впервые было доказано статистически значимое подавление компонентами сыворотки крови роста *Pichia kudriavzevii*.*

Влияние сыворотки крови человека на дрожжи кишечника позволяет лучше понять тип симбиотического взаимоотношения с человеком и патогенез дрожжевых микозов человека.

Ключевые слова: аскомицетовые дрожжи, базидиомицетовые дрожжи, скорость роста, антимикотическая активность сыворотки

RESISTANCE OF ASCOMYCETOUS AND BASIDIOMYCETOUS INTESTINAL YEASTS TO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SERUM

^{1,2}Prokopiev V.V. (associate professor, bacteriologist), ²Epp E.V. (head of the laboratory), ^{1,2}Shcherbinina T.V. (biologist, master's student), ¹Rudenko A.V. (head of educational laboratories)

¹Altai State Medical University (Department of Epidemiology, Microbiology and Virology; Institute of Biology and Biotechnology), ²KDL "Zdorovie", Barnaul, Russia

The emergence and availability of diagnostic tools such as mass spectrometry in medical microbiological laboratories has led to an expansion of the etiological spectrum of detected micromycetes. The discovery of new taxa raised the question of the role of the found microorganisms in interaction with humans, namely: whether the found fungi cause diseases, perform probiotic functions, or are transient microbiota.

Mostly, the pathogenetic function of microorganisms is related to their ability to produce pathogenicity factors, such as hydrolytic enzymes, biofilm formation, toxin formation, etc. At the same time, the ability to overcome the protective mechanisms of innate and acquired immunity may also be essential in the pathogenesis of an infectious disease.

In our work, we investigated the integrative effect of human blood serum to the growth of clinical strains intestinal yeast micromycetes.

*We discovered a pronounced ability of *Candida albicans* to overcome the antimicrobial activity of serum. In addition, statistically significant suppression of *Pichia kudriavzevii* growth by serum components was proven for the first time.*

The influence of human blood serum to intestinal yeast allows us to understand the type of symbiotic relationship with humans and the pathogenesis of human yeast mycoses.

Key words: ascomycetous yeast, basidiomycetous yeast, growth rate, antimycotic activity of serum

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день сложно точно оценить процент грибковых поражений в структуре инфекционной заболеваемости человека. В работе [1] показано процентное соотношение научных работ SCOPUS по исследованию основных патогенов, где изучению грибковых инфекций посвящено 14% работ (вирусов – 41%, бактерий – 28%, простейших – 17%), что в некоторой степени отражает доли различных патогенов, вызывающих заболевания человека. В то же время, по данным обзора [2], более 6,5 миллионов человек страдают от инвазивных микозов ежегодно, с общей смертностью в 3,8 миллионов. Оценить истинную долю микозов среди заболеваний средней или лёгкой степени тяжести довольно сложно, т.к. во многих странах отсутствует нормативно-правовая база, регламентирующая эпидемический надзор за грибковыми инфекциями.

К причинам сложности диагностики микозов можно отнести недостаточную доступность современного инструментария для идентификации микромицетов, недостаток микробиологических протоколов по диагностике микотических инфекций, отсутствие настороженности врачей клинических специальностей в отношении заболеваний, вызванных микроскопическими грибами.

Проблема усугубляется тем, что даже в случае обнаружения «редких» микромицетов остаётся неясной их роль во взаимодействии с человеком, а именно: выполняют ли найденные микроорганизмы пробиотические функции, вызывают заболевания или являются транзитной микробиотой.

Грибы кишечника человека (микобиом) составляют только 0,1% от общего числа микроорганизмов кишечника, тем не менее они так же, как бактерии, выполняют множество разных физиологических функций, включая влияние на структуру общего микробиома кишечника, иммуномодуляцию, участие в пищеварении, защиту слизистой оболочки, влияние на мозг и нервную систему (ось «кишечник – мозг»), антагонистическую и другие функции [3, 4].

Сложность в оценке роли грибов при взаимоотношении с человеком также связана с тем, что к очень небольшому количеству грибковых патогенов можно применить постулаты Коха-Генле, т.к. даже в случае паразитического типа взаимодействия реализация патогенного потенциала происходит по принципу условно-патогенных микроорганизмов, где микромицеты вызывают заболевание на фоне врожденной [5] или приобретенной иммуносупрессии [6], а также на фоне метаболических нарушений [7] организма хозяина.

Для оценки факторов патогенности, участвующих в ингибировании антимикотического действия сыворотки, грибы, выделенные из организма чело-

века, нуждаются во всесторонней оценке таких аспектов, как адгезивная активность, формирование биопленок, ферменты агрессии, токсинообразование и т.д. [8-11].

Ещё одной значимой стороной в патогенетическом потенциале любого микроорганизма является его способность противостоять защитным механизмам организма хозяина.

Грибковые патогены обладают рядом механизмов, позволяющих им противостоять врожденному иммунитету организма хозяина. Так, некоторые микромицеты способны связывать компоненты системы комплемента [12], экранировать иммуноактивные антигены иммунологически инертными молекулами [13], способствовать незавершенному фагоцитозу, связанному с индифферентностью к лизосомальным ферментам или блоком фагосомально-лизосомального слияния [14, 15].

Помимо преодоления врожденных механизмов защиты, многие микромицеты выработали стратегии противостояния приобретённому иммунному ответу макроорганизма. Грибы, обладающие полисахаридной капсулой, способны к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов [16]. Глюкуроноксиломаннан и галактоксиломаннан способны индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов [17].

Сыворотка крови человека обладает существенным набором факторов микоцидной активности, таких как комплемент-зависимая цитотоксичность [18], антимикробные пептиды [19], лизоцим [20], лактоферрин [21] и т.д.

Таким образом, способность микромицетов к преодолению защитных механизмов сыворотки крови макроорганизма играет существенную роль в патогенезе грибковых инфекций у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных пациентов.

Цель нашего исследования: на коллекции клинических штаммов базидиомицетовых (*Rhodotorula mucilaginosa*, *Trichosporon* spp.) и аскомицетовых (*Candida albicans*, *Geotrichum candidum*, *Pichia* spp., *Wickerhamiella pararugosa*) оценить устойчивость дрожжей кишечника к действию сыворотки крови человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены базидиомицетные дрожжи: *Rhodotorula mucilaginosa* (25 штаммов), *Trichosporon asahii* (3 штамма), *Trichosporon ovoides* (3 штамма) и аскомицетные дрожжи *Geotrichum candidum* (22 штамма), *Candida albicans* (12 штаммов), *Pichia kudriavzevii* (10 штаммов), *Pichia manshurica* (2 штамма), *Pichia fermentans* (3 штамма), *Pichia cactophila* (1 штамм), *Pichia kluyveri* (1 штамм), *Wickerhamiella pararugosa* (1 штамм). Все штаммы были получены при исследовании пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и у клинически здоровых людей, проходящих

плановый медицинский осмотр в многопрофильном медицинском центре. В работе также использовали типовой штамм *Candida albicans* (Culti-Loops™ *Candida albicans* ATCC™ 10231™, «Thermo Fisher Scientific», США).

Для получения штаммов осуществляли посев патологического материала на среду Сабуро с 2% глюкозы и 0,4 г/л хлорамфеникола с инкубацией в течение 72 часов при температуре 35 °С и с последующей инкубацией при 25 °С в течение недели.

Идентификацию микромицетов проводили на основании их морфологических, культуральных, биохимических свойств с подтверждением методом масс-спектрометрии на приборе «Microflex» («Bruker Daltonik GmbH & Co. KG», Германия) при помощи программного обеспечения «MALDI Biotyper». В работу были взяты штаммы, с оценкой определения в диапазоне значений (Score) от 2.00 (надёжная идентификация).

Для оценки антимикотической активности сыворотки применяли модифицированную для исследования микромицетов методику определения устойчивости бактерий к летальному действию сыворотки [22].

Культуры после 24 часов (для родов *Candida*, *Pichia*, *Whickerhamiella*) или 48 часов (для родов *Rhodotorula*, *Trichosporon*, *Geotrichum*) инкубации с физиологическим раствором доводили до оптической плотности, равной 1.0 по МакФарланду, на денситометре «Densi-La-Meter II» («Erba Group», EU).

Сыворотка крови для исследования была получена от двадцати пациентов (возраст – 20-40 лет), обратившихся в амбулаторное отделение медицинского центра для определения группы крови. В работе использовали сыворотку лиц с первой группой крови 0(I). Определение группы крови проводили при помощи иммуногематологического анализатора «Freelys® Nano» («Diagast», Франция). Для пулирования забирали по 1 мл сыворотки крови каждого пациента, после пулирования образцов сыворотку аликвотировали и хранили при температуре -20 °С. Биохимические показатели (АлАТ, АсАт, общая амилаза, альбумин, билирубин непрямо́й, билирубин общий, билирубин прямо́й, глюкоза, железо, креатинин, моче́вая кислота, моче́вина, общий белок, холестерин) пулированной сыворотки были выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus AU480». Все исследованные показатели были в пределах референсных значений.

Для оценки антимикотической активности в микропробирки (0,5 мл) вносили 20 мкл сыворотки и 10 мкл суспензии исследуемой культуры микромицетов, доведенной до оптической плотности 1.0 по МакФарланду, и инкубировали при 37 °С в твердотельном термостате ТТ-2 «Термит» («ДНК-технология», Россия) в течение 60 минут. В качестве контроля вместо сыворотки вносили 20 мкл физиологического раствора хлорида натрия.

После инкубации 30 мкл смеси исследуемых микромицетов и сыворотки вносили в 170 мкл среды Сабуро в лунки полистирольных плоскодонных микропланшетов (96 лунок) и инкубировали в течение 96 часов при температуре 37 °С.

Антимикотическое действие сыворотки определяли по разности оптической плотности в опыте и контроле. В связи с разным периодом достижения стационарной фазы исследуемыми микромицетами оптическую плотность измеряли через 24, 48, 72, 96 часов при помощи 8-канального микропланшетного фотометра «Реал Р» («Вектор-Бест-Балтика», Россия) при длине волны 450 нм. Жизнеспособность культуры после 96 часовой инкубации выборочно оценивали при помощи высева исследуемых культур на среду Сабуро, а также окраски клеток трипановым синим [23].

Статистическую обработку данных осуществляли методом расчета двухвыборочного Т-критерия Уэлча на онлайн калькуляторе <https://www.statskingdom.com/150MeanT2uneq.html> ($p < 0,05$). Для оценки размера эффекта использовали стандартизованную среднюю разницу d Коэна.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранная нами методика изучения способности дрожжевых микромицетов противостоять защитным механизмам хозяина направлена на интегративную оценку гуморальных факторов сыворотки крови, в основном связанных с врожденным гуморальным иммунным ответом. К сожалению, данная методика не позволяет отдельно оценить роль компонентов системы комплемента, лизоцима, β -лизуина, трансферрина, церулоплазмينا, липополисахарид-связывающих белков, гидролитических ферментов и т.д., осуществляющих врожденный гуморальный иммунный ответ [24]. Тем не менее возможность исследуемых микромицетов преодолевать защитные механизмы макроорганизма позволяет предположить паразитический тип взаимодействия с человеком и вносит существенный вклад в понимание механизмов патогенеза дрожжевых микозов человека.

В таблице №1 представлены данные измерения оптической плотности (длина волны – 450 нм) изученных микромицетов после 96 часов инкубации при 37 °С в присутствии (опыт) и отсутствии (контроль) сыворотки. Количество исследованных штаммов позволило статистически достоверно оценить влияние сыворотки на рост *R. mucilaginosa*, *P. kudriavzevii*, *G. candidum*, *C. albicans*. Данные, полученные в отношении остальных микромицетов, проанализированных в нашей работе, носят ориентировочный характер. Для статистически достоверной оценки влияния сыворотки на эти микроорганизмы необходимо исследование на большем количестве штаммов.

Таблица №1

Оптическая плотность (при длине волны 450 нм) культур в стационарной фазе роста при воздействии (опыт) и без воздействия (контроль) сыворотки

	Опыт	Контроль
Базидиомицетовые дрожжи		
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	0,867±0,2	0,723±0,23
<i>Trichosporon asahii</i>	2,457	2,443
<i>Trichosporon ovoides</i>	1,898	1,602
Аскомицетовые дрожжи		
<i>Geotrichum candidum</i>	0,830±0,34	0,829±0,4
<i>Pichia kudriavzevii</i>	1,94±0,04	2,31±0,08
<i>Candida albicans</i>	1,97±0,02	1,86±0,04
<i>Pichia manshurica</i>	0,913	1,777
<i>Pichia fermentans</i>	1,306	0,738
<i>Pichia cactophila</i>	0,912	1,889
<i>Pichia kluyveri</i>	1,986	2,183
<i>Wickerhamiella pararugosa</i>	0,854	0,738

На основе полученных данных можно наблюдать тенденцию базидиомицетовых дрожжей *R. mucilaginosa* к преодолению антимикробного действия сыворотки. Тем не менее при оценке двухвыборочного Т-критерия Уэлча мы не обнаружили статистически достоверного эффекта. Возможно, наблюдаемая тенденция могла бы быть статистически доказана на большей выборке штаммов.

Скорость роста других базидиомицетов (*T. asahii* и *T. ovoides*) не имела существенных различий в опыте и контроле.

Клинические штаммы *C. albicans* показали возможность преодоления микоцидного действия сыворотки. При расчёте парного t-критерия отметили, что существует статистически значимая разница между опытом и контролем ($p < 0,001$). Наблюдаемый размер эффекта d Коэна был средним – 0,74. Результаты исследования тест-штамма *C. albicans* ATCC10231 были сопоставимы с данными, полученными на клинических штаммах.

При изучении штаммов *G. candidum* не выявили статистически значимых отличий оптической плотности в опытной и контрольной группах.

В результате исследования аскомицетового микробиота *P. kudriavzevii* (синоним *Candida krusei* [25]) было обнаружено, что сыворотка человека оказывала значительный подавляющий эффект на рост микроорганизмов. При статистической обработке полученных данных p критерий был равен 0,027, размер эффекта по Коэну – 0,54, что оценивается как средний эффект.

Рост большинства других представителей рода *Pichia* так же, как и *P. kudriavzevii*, подавлялся сывороткой крови. Другие результаты наблюдали при изучении штаммов *P. fermentans*, показавших большую оптическую плотность в присутствии сыворотки, что

косвенно указывает на способность данных дрожжей преодолевать антимикотическую активность сыворотки.

При исследовании *W. pararugosa* не отмечено влияния сыворотки на скорость роста данного микроорганизма.

Помимо основной задачи настоящего исследования (оценка антимикотической активности сыворотки), мы попытались прояснить один из аспектов взаимодействия кишечных дрожжевых грибов с организмом человека, а именно: выявить патогенетический потенциал исследованных микроорганизмов.

Общепринятые доказательства патогенного потенциала микроорганизма, в том числе микробиоты, направлены на оценку его «активных» факторов агрессии, таких как ферменты, разрушающие ткани человека [26, 27], антитела [28], комплемент [29], способность к образованию биопленок [30] и т.д., а также на способность к синтезу экзотоксинов [31]. В то же время, в процессе обнаружения явных факторов вирулентности, упускаются из вида более тонкие механизмы, позволяющие микроорганизмам обходить защитные механизмы врождённого или приобретённого иммунитета.

В работе [32] на штаммах дрожжей *C. albicans*, *R. mucilaginosa*, *M. furfur*, *C. neoformans*, *G. candidum*, *T. cutaneum* из коллекции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» было показано подавление роста *R. mucilaginosa*, *C. albicans* и *C. neoformans* антимикробными пептидами сыворотки, в то время как в отношении к *G. candidum* и *M. furfur* чувствительность была минимальной.

В нашей работе на большой коллекции штаммов, выделенных из клинического материала человека, мы получили несколько иные результаты. Возможно это связано с тем, что в отличие от музейных штаммов клинические изоляты в окружении других представителей микробиома и под давлением защитных механизмов макроорганизма вынуждены активировать механизмы, необходимые для выживания в неблагоприятной среде.

C. albicans, будучи основным этиологическим агентом микозов человека, вызывающим до 70% этиологически расшифрованных грибковых инфекций [33], в нашем исследовании ожидаемо показал способность к преодолению антимикотического действия сыворотки. К тому же известно, что грибы рода *Candida* обладают рядом стратегий ухода от антимикробного действия комплемента [34], трансферина и лактоферина [35], способны к разрушению секреторного иммуноглобулина А2 [36]. Экспериментально подтвержденная способность *C. albicans* расти и размножаться в условиях иммунологического давления компонентов сыворотки крови свидетельствует о возможности данных микробиоты вызывать инвазивные микозы человека, включая кандидемиию.

Нами впервые показана на репрезентативной выборке клинических штаммов статистически значимая антимикотическая активность сыворотки в отношении *P. kudriavzevii*. Этот микромицет – хорошо известный патоген, внесённый в лист приоритетных грибковых патогенов Всемирной Организации Здравоохранения [37], причём эти дрожжи бывают частой причиной кандидемий со смертностью до 67% среди иммунокомпрометированных пациентов [38]. Результаты нашего исследования позволяют предположить первичность повреждения иммунных механизмов защиты в патогенезе развития инвазивных микозов и кандидемий, вызванных *P. kudriavzevii*. Значимость «активных» факторов патогенности данного микроорганизма, по всей видимости, вторична.

Несмотря на наличие доказательств этиологической роли *R. mucilaginosa* в заболеваемости человека [39, 40], патогенетический потенциал этих микромицетов зачастую подвергается сомнению [41]. Мы не смогли достоверно доказать влияния сыворотки крови на рост грибов рода *Rhodotorula*, но была отмечена тенденция «преодоления» защитных механизмов сыворотки крови, что может быть предпосылкой для возникновения заболевания в условиях иммуносупрессии пациентов.

В литературе можно встретить сообщения о заболеваниях, вызванных аскомицетовыми дрожжами *G. candidum* [42]. В то же время данный микромицет в большей степени (согласно публикациям в PubMed) рассматривается как микроорганизм с серьёзным биотехнологическим потенциалом [43]. Нами не выявлено влияния сыворотки на рост микроорганизмов, что ставит под сомнение существенное значение данных грибов в патологии человека.

Клиническая значимость других исследованных нами представителей рода *Pichia* остаётся малоизученной. Есть сообщения о выделении *P. manshurica* при трансплантации солидных органов [44], *P.*

kluveri как этиологического агента кандидемии [45], *P. fermentans* была описана в качестве возбудителя инвазивных грибковых инфекций новорожденных [46]. Исследованные нами другие виды рода *Pichia* показали сходную с *P. kudriavzevii* (за исключением вида *P. fermentans*) тенденцию, связанную с подавлением роста под воздействием сыворотки.

В нашей работе мы не обнаружили влияния защитных факторов сыворотки крови на рост *W. pararugosa*.

При исследовании отмечено влияние компонентов иммунной системы человека на рост дрожжей, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения взаимодействия микромицетов, присутствующих в различных биотопах человека, с различными компонентами врожденного и приобретенного иммунитета.

ВЫВОДЫ

Выявление редко встречающихся таксонов грибов за счёт введения в рутинную практику микробиологических лабораторий масс-спектрометрии поставило вопрос о способности найденных микроорганизмов вызывать заболевания человека.

Помимо оценки факторов патогенности, для понимания особенностей инфекционного процесса необходимо изучение стратегий микроорганизмов по преодолению защитных механизмов врожденного и приобретенного иммунного ответа.

В нашем исследовании мы обнаружили способность клинических штаммов *Candida albicans* к преодолению антимикотической активности сыворотки, что можно рассматривать как полноценный фактор патогенности данного микроорганизма. Также нами был обнаружен существенный подавляющий эффект сыворотки крови на рост *Pichia kudriavzevii*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carvalho G.C., Sábio R.M., de Cássia Ribeiro T., et al. Highlights in mesoporous silica nanoparticles as a multifunctional controlled drug delivery nanoplatform for infectious diseases treatment. Pharm Res. 2020; 37 (10): 191. doi: 10.1007/s11095-020-02917-6
2. 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
3. Zhang F., Aschenbrenner D., Yoo J.Y., Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. Lancet Microbe. 2022; 3 (12): e969-e983. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00203-8
4. Pérez J.C. Fungi of the human gut microbiota: Roles and significance. Int. J. Med. Microbiol. 2021; 311 (3): 151490. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151490
5. Merkhofer R.M., Klein B.S. Advances in understanding human genetic variations that influence innate immunity to fungi. Front Cell Infect. Microbiol. 2020; 10: 69. doi: 10.3389/fcimb.2020.00069
6. Chimelli L., Mahler-Araujo M.B. Fungal infections. Brain Pathol. 1997; 7 (1): 613-27. doi: 10.1111/j.1750-3639.1997.tb01078.x
7. Biradar S., Patil S.N., Kadeli D. Mucormycosis in a diabetic ketoacidosis patient: a case report. J. Clin Diagn. Res. 2016; 10 (5): OD09-10. doi: 10.7860/JCDR/2016/16241.7734

8. Кузикова И.Л., Медведева Н.Г. Оппортунистические грибы – контаминанты среды обитания человека и их потенциальная патогенность. Экология человека. 2021; 28 (3): 4-14. [Kuzikova I.L., Medvedeva N.G. Opportunistic fungi as contaminants of human environment and their potential pathogenicity. Human Ecology. 2021; 28 (3): 4-14. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2021-3-4-14
9. Силин К.А. Распространение и адгезивная активность грибов Кандида. APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. 2015. №4. [Silin K.A. Distribution and adhesive activity of mushrooms Candida. A PRIORI. Series: Natural and Technical Sciences. 2015. №4. (In Russ.)].
10. Еноктаева О.В., Николенко М.В., Трушников Д.Ю. и др. Механизм формирования биопленок грибов рода *Candida* при кандидозной инфекции (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2021; 23 (4): 3-8. [Enoktaeva O.V., Nikolenko M.V., Trushnikov D.Yu., et al. Fungal biofilms formation mechanism of the genus *Candida* fungi in *Candida* infection (literature review). Problems in Medical Mycology. 2021; 23 (4): 3-8. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2021-4-3-8
11. Hassan M.I.A., Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. Med Mycol. 2019; 57 (Suppl._2): S245-S256. doi: 10.1093/mmy/myz011
12. LeibundGut-Landmann S., Wüthrich M., Hohl T.M. Immunity to fungi. Curr. Opin. Immunol. 2012; 24 (4): 449-58. doi: 10.1016/j.coi.2012.04.007
13. Brown G.D. Innate antifungal immunity: the key role of phagocytes. Ann. Rev. Immunol. 2011; 29: 1-21. PubMed: 20936972
14. Woods J.P. Knocking on the right door and making a comfortable home: *Histoplasma capsulatum* intracellular pathogenesis. Curr. Opin. Microbiol. 2003; 6 (4): 327-31. doi: 10.1016/s1369-5274(03)00080-8
15. Syme R.M., Bruno T.F., Kozel T.R., Mody C.H. The capsule of *Cryptococcus neoformans* reduces T-lymphocyte proliferation by reducing phagocytosis, which can be restored with anticapsular antibody. Infect. Immun. 1999; 67 (9): 4620-7. doi: 10.1128/IAI.67.9.4620-4627.1999
16. Monari C., Kozel T.R., Bistoni F., Vecchiarelli A. Modulation of C5aR expression on human neutrophils by encapsulated and acapsular *Cryptococcus neoformans*. Infect. Immun. 2002; 70 (7): 3363-70. doi: 10.1128/IAI.70.7.3363-3370.2002
17. Pericolini E., Cenci E., Monari C., et al. *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide component galactoxylo-mannan induces apoptosis of human T-cells through activation of caspase-8. Cell Microbiol. 2006; 8 (2): 267-75. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00619.x
18. Speth C., Rambach G., Lass-Flörl C., et al. The role of complement in invasive fungal infections. Mycoses. 2004; 47 (3-4): 93-103. doi: 10.1111/j.1439-0507.2004.00979.x
19. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. Nat. Rev. Immunol. 2003; 3 (9): 710-20. doi: 10.1038/nri1180
20. Jiang L., Li Y., Wang L., et al. Recent insights into the prognostic and therapeutic applications of lysozymes. Front Pharmacol. 2021; 12: 767642. doi: 10.3389/fphar.2021.767642
21. Lupetti A., Brouwer C.P., Bogaards S.J., et al. Human lactoferrin-derived peptide's antifungal activities against disseminated *Candida albicans* infection. J. Infect. Dis. 2007; 196 (9): 1416-24. doi: 10.1086/522427
22. Moll A., Cabello F., Timmis K.N. Rapid assay for the determination of bacterial resistance to the lethal activity of serum. FEMS Microbiology Letters. 1979; 6 (5): 273-276. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1979.tb03720.x>
23. Strober W. Trypan blue exclusion test of cell viability. Curr. Protoc. Immunol. 2015; 111: A3.B.1-A3.B.3. doi: 10.1002/0471142735.ima03bs111
24. Овсянников В.Г., Алексеев В.В., Бойченко А.Е. и др. Гуморальные и клеточные факторы врожденного иммунитета при раздражениях неантигенной природы. Сообщение II. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2015; 4: 4-13. [Ovsyannikov V.G., Alekseev V.V., Boychenko A.E., et al. Humoral and cellular factors of the innate immunity at irritations antigenic nature. Part II. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2015; 4: 4-13. (In Russ.)].
25. 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
26. Nawaz A., Mäkinen A., Pärnänen P., Meurman J.H. Proteolytic activity of non-albicans *Candida* and *Candida albicans* in oral cancer patients. New Microbiol. 2018; 41 (4): 296-301. PMID: 30311625.
27. Прокопьев В.В., Карабасова А.Б., Куклина Н.В. и др. Фосфолипазная и протеазная активность дрожжей кишечника человека в различных условиях культивирования. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2024; 3: 73-79. [Prokopiev V.V., Karabasova E.B., Kraft L.A. Phospholipase and protease activity of human intestinal yeast under various cultivation conditions. Immunopathology, allergology, infectology. 2024; 3: 73-79. (In Russ.)]. doi:10.14427/ji-pai.2024.3.73

28. Kett K. *Candida* species produce IgA proteases- an important biological property. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 1989; 109 (19-21): 2037. Norwegian. PMID: 2665182
29. Valand N., Brunt E., Gazioglu O., et al. Inactivation of the complement lectin pathway by *Candida tropicalis* secreted aspartyl protease-1. Immunobiology. 2022; 227 (6): 152263. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152263
30. Alonso V.P.P., Lemos J.G., Nascimento M.D.S.D. Yeast biofilms on abiotic surfaces: adhesion factors and control methods. Int J Food Microbiol. 2023; 400: 110265. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110265
31. Cho T., Toyoda M., Nakayama H., et al. Quorum-sensing system in *Candida albicans*. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2006; 47 (4): 263-8. doi: 10.3314/jjmm.47.263
32. Арзуманян В.Г., Артемьева Т.А., Исканова А.М. Противогрибковая активность сыворотки крови человека и некоторых млекопитающих. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2019;1:17-22. [Arzumanyan V.G., Artemeva T.A., Iksanova A.M. Antifungal activity of human and some mammals sera. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2019; 1: 17-22 (In Russ.)]. doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-17-22
33. Morad H.O.J., Wild A.M., Wiehr S., et al. Pre-clinical imaging of invasive candidiasis using ImmunoPET/MR. Front. Microbiol. 2018; 9: 1996. doi: 10.3389/fmicb.2018.01996
34. Rambach G., Speth C. Complement in *Candida albicans* infections. Front. Biosci (Elite Ed). 2009; 1 (1): 1-12. doi: 10.2741/E1
35. Almeida R.S., Wilson D., Hube B. *Candida albicans* iron acquisition within the host. FEMS Yeast Res. 2009; 9 (7): 1000-12. doi: 10.1111/j.1567-1364.2009.00570.x
36. Röchel R. Cleavage of immunoglobulins by pathogenic yeasts of the genus *Candida*. Microbiol Sci. 1986; 3 (10): 316-9. PMID: 3153567
37. Nguyen T.A., Kim H.Y., Stocker S., et al. *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*): a systematic review to inform the World Health Organisation priority list of fungal pathogens. Med. Mycol. 2024; 62 (6): myad132. doi: 10.1093/mmy/myad132
38. Kronen R., Hsueh K., Lin C., et al. Creation and assessment of a clinical predictive calculator and mortality associated with *Candida krusei* bloodstream infections. Open Forum Infect Dis. 2018; 5 (2): ofx253. doi: 10.1093/ofid/ofx253
39. Franconieri F., Bonhomme J., Doriot A., et al. Fungal peritonitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa* in a CAPD patient treated with liposomal amphotericin B: a case report and literature review. Perit. Dial. Int. 2018; 38 (1): 69-73. doi: 10.3747/pdi.2017.00096
40. Mohd Nor F., Tan L.H., Na S.L., Ng K.P. Meningitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa* in HIV-Infected patient: a case report and review of the literature. Mycopathologia. 2015; 180 (1-2): 95-8. doi:10.1007/s11046-015-9879-0
41. Hof H. *Rhodotorula* spp. in the gut – foe or friend? GMS Infect. Dis. 2019; 7: Doc02. doi:10.3205/id000042
42. Henrich T.J., Marty F.M., Milner D.A. Jr, Thorner A.R. Disseminated *Geotrichum candidum* infection in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia following allogeneic stem cell transplantation and review of the literature. Transpl. Infect. Dis. 2009; 11 (5): 458-62. doi:10.1111/j.1399-3062.2009.00418.x
43. Kamilari E., Stanton C., Reen F.J., Ross R.P. Uncovering the biotechnological importance of *Geotrichum candidum*. Foods. 2023; 12 (6): 1124. doi: 10.3390/foods12061124
44. Yazdanpanah S., Shafiekhani M., Ahmadi M., et al. Clinical characteristics and outcomes of colonization and infection by yeast species in solid organ transplant recipients: Molecular identification and antifungal susceptibility patterns of isolates. Med Mycol. 2024; 63 (1):myae118. doi: 10.1093/mmy/myae118
45. De Greef F., Hayette M.P., Rossi C. Fungemia caused by *Pichia kluyveri*: An uncommon yeast infection. New Microbes New Infect. 2022; 49-50: 101018. doi: 10.1016/j.nmni.2022.101018
46. Noni M., Stathi A., Velegaki A., et al. Rare invasive yeast infections in greek neonates and children, a retrospective 12-year study. J. Fungi (Basel). 2020; 6 (4):194. doi: 10.3390/jof6040194

Поступила в редакцию журнала 27.12.24

Принята к печати 24.03.25



XXXIII КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ (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

XXXIII CONGRESS OF EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY

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

В период с 25 по 28 сентября 2024 г. в г. Амстердаме (Фото 1) состоялся XXXIII Конгресс Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV – European Academy Dermatology and Venereology), президент мероприятия – профессор Martin Röcken (Фото 2).



Фото 1. г. Амстердам. Место проведения Конгресса.



Фото 2. Президент Конгресса – профессор Martin Röcken.

EADV была создана по инициативе профессора Н. Rothenburg (Дания). Целью общественного объединения была гармонизация обучения специалистов в области дерматовенерологии в европейских странах. Первый Конгресс EADV состоялся в 1989 г. во Флоренции, и с этого времени отмечается неуклонное увеличение количества специалистов, принимающих участие в качестве слушателей, возрастание научного потенциала мероприятия, значительное расширение географии участников (в настоящее время – это не только европейские ученые, но и их коллеги из США, Южной Америки, Индии, стран Ближнего Востока). За прошедшие годы Конгресс EADV превратился в крупнейший международный форум, позволяющий дерматовенерологам из различных стран обмениваться знаниями и общаться. В Конгрессе EADV, проходившем в 2024 г., принимало участие 17000 специалистов из более чем 50 стран; научная программа состояла из 180 сессий, на которых с докладами выступило более 650 участников. Также было представлено 3600 постерных докладов, сборник тезисов включает 4200 публикаций.

Одним из важнейших разделов инфекционной дерматологии является изучение кожной патологии микотической природы. Традиционно на Конгрессах EADV этой проблематике уделяется существенное внимание. Не стал исключением и последний Конгресс: проведено отдельное заседание «Грибковые кожные инфекции», где в рамках различных сессий были широко представлены доклады по проблемам микозов.

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

Безусловно, наибольшего внимания для специалистов в области дерматомикологии заслуживала сессия «Грибковые заболевания кожи». С чрезвычайно актуальным докладом «Резистентность к тербинафину у дерматофитов, вызывающих инфекции кожи и ногтей» выступила Е. Guenova (Швейцария). В сообщении была прослежена история возникновения резистентности к тербинафину у патогена *Trichophyton rubrum* (первое описание – в 2003 г.). Проанализированы аспекты возрастания резистентных форм в Индии, в меньшей степени – в США. Отмечено, что частота встречаемости *Trichophyton indotinea* в Европе на сегодняшний день невысока. Представлены данные об изучении молекулярных механизмов формирования резистентности к тербинафину.

Следующее сообщение в рамках данной сессии было посвящено «Глубоким кожным грибковым инфекциям». Профессор С.Р. Cerdeira (Испания) рассмотрела вопросы об эумицетомах/ актиномицетомах, а также о микозах имплантации – споротрихозе и хромобластомикозе. Редко встречающиеся в большинстве европейских стран заболевания, как правило, вызывают сложности в своевременной диагностике и лечении.

В значительной степени интересным был доклад Saunte D.M. (Дания) «Изменения в эпидемиологии дерматофитий», где приведены актуальные данные по таксономии дерматофитов. Определенное внимание уделено резистентному к тербинафину возбудителю – *Trichophyton indotinea*, демонстрирующему генетическую устойчивость к тербинафину из-за точечных мутаций скваленоксидазы. В сообщении отмечена динамика распространения в различных странах таких патогенов, как *T. tonsurans*, *T. rubrum*. Представлена информация автора о распространенности таких возбудителей, как *Microsporum canis*, *M. audouinii*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii* в Дании. В докладе отражена этиологическая структура *tinea capitis* во Франции в настоящее время. Показано,

что основными возбудителями в последние годы становятся антропофильные грибы (*T. tonsurans*, *T. violaceum*, *M. audouinii*).

Сессию по «Грибковым инфекциям» завершало сообщение одного из авторитетнейших микологов – профессора J.R. Nau (Великобритания) на тему «Диагностика грибковых инфекций». Подчеркнув сохраняющуюся актуальность классических микологических тестов (КОН-тест в совокупности с культуральным исследованием) с оценкой клинической картины, докладчик отметил, что диагностические методы молекулярной биологии в последние годы приобретают значительный удельный вес (в первую очередь это касается PCR-методик). Так, созданы платформы для определения значительного количества патогенов (например, «EuroArray» – до 23 видов дерматофитов, 6 видов дрожжевых и плесневых грибов в 1 тесте). Патоморфологические методы в определенных ситуациях являются необходимыми, тогда как серологические исследования вряд ли будут заслуживать большого внимания в ближайшем будущем.

На сессии, посвященной заболеваниям волос, был представлен доклад N. Lortkipanidze (Грузия) «Инфекционные алопеции». В сообщении были выделены общие для *tinea capitis* клинические признаки; произведено разделение грибковых поражений волосяной части головы на воспалительные и невоспалительные; прослежена корреляция этих форм с определенными патогенами. Недостатком сообщения явилось использование устаревшей таксономии, что затрудняет восприятие доклада (в особенности специалистами, недавно начавшими изучение микологии).

Безусловный интерес вызвали доклады А. Lencastre (Португалия) и Н. Juma (Бахрейн), в которых были приведены последние литературные данные о возможном сочетании итраконазола и ретиноидов в терапии онихомикоза.

Следующий Конгресс EADV должен состояться в 2025 г. в г. Париже.



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 25.03.2025 г.

Дата выхода в свет 31.03.2025 г.