

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 27 №4



Problems in medical mycology

Vol.27 №4

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

(elenagukova@szgmu.ru)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Bennett J. – M.D. (USA), Dupont B. – M.D. (France)

Gostev V.V. – M.D. (Russia)

Hurzilava O.G. – M.D., prof. (Russia)

Golubev V.I. – Ph.D. (Russia)

Kashkin K.P. – M.D., academician of RAMS, prof. (Russia)

Kolbin A.C. – M.D., prof. (Russia)

Kaftyreva L.A. – M.D., prof. (Russia)

Kotrekhova L.P. – M.D. (Russia)

Makarova M.A. – M.D. (Russia)

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

Polacheck 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)

Shadrivova 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, № 4, 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-контаминаты в лабораторных, клинических и других условиях.

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 27, № 4, 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. Тараксина – к.б.н. (Россия)

Ответственный секретарь: Т.С. Богомолова – к.б.н. (Россия)

Заведующий редакцией: Е.С. Гукова

(elenagukova@szgmu.ru)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беннетт Дж. – доктор медицины (США)

Вивиани М.А. – доктор медицины (Италия)

Голубев В.И. – д.б.н. (Россия)

Гостев В.В. – к.б.н. (Россия)

Дюпон Б. – доктор медицины (Франция)

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

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

Котрехова Л.П. – к.м.н. (Россия)

Колбин А.С. – д.м.н., проф. (Россия)

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

Макарова М.А. – д.м.н. (Россия)

Полачек И. – доктор медицины (Израиль)

Самцов А.В. – д.м.н., проф. (Россия)

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

Титц Х.-Й. – доктор медицины (Германия)

Хурциллава 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

Тарабаева А.С., Абильбаева А.А., Шактай Н.К., Шевяков М.А. Возможности применения машинного обучения и нейросетей в диагностике и прогнозировании микозов	3
---	---

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Шевяков М.А., Горохова И.В., Лыкова Т.А. Эндоскопическая диагностика кандидоза пищевода.	15
Мелёхина Ю.Э., Леонова О.Н., Иванов Е.А., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Васильева Н.В. Криптококковый менингоэнцефалит при впервые выявленной ВИЧ-инфекции: клиническое наблюдение, анализ данных регистра	20
Аполова П.Н., Смирнов С.А., Мошкевич И.Р., Панова Ю.А., Ковыршин С.В., Богомолова Т.С., Хостелиди С.Н. Особенности ведения пациентов с кандидозным перитонитом в условиях отделения интенсивной терапии (описание клинического случая)	28
Аликбаев Т.З., Разнатовский К.И., Гулордава М.Д. Оценка прогностических критериев эффективности назначения генно-инженерной биологической терапии при псориазе	35
Карякина Л.А., Кукушкина К.С. Кожные проявления при болезни Крона (клинический случай).	45
Нikitina Yu.I., Kornisheva V.G., Gulordava M.D., Raznatovsky K.I. The influence of age at disease onset on the epidemiology and clinical manifestations of psoriasis in patients over 60 years of age	50
Карякина Л.А., Кукушкина К.С. Вариант первичной рубцовой алопеции (клинический случай).	60

КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Ковыршин С.В., Шуванова В.И., Выборнова И.В., Чилина Г.А., Босак И.А., Павлова И.Э., Богомолова Т.С., Тараксина А.Е., Васильева Н.В. Профиль чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам <i>Nakaseomyces glabratus</i> – внутрибольничного грибкового патогена с потенциальной множественной устойчивостью.....	64
Шаталова Е.В., Лазаренко С.В. Система «Степень иммуносупрессии макроорганизма – видовая принадлежность бактерий» при гнойно-воспалительных процессах смешанной этиологии и её диагностическое значение	71
Ковыршин С.В., Босак И.А., Выборнова И.В., Богомолова Т.С., Тараксина А.Е., Васильева Н.В. Факторы патогенности и чувствительность к противогрибковым лекарственным средствам <i>Candida tropicalis</i> – возбудителя грибковых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи	75

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

Tarabayeva A.S., Abilbayeva A.A., Shaktay N.K., Shevyakov M.A. Possibilities of applying machine learning and neural networks in the diagnosis and prediction of mycoses	3
--	---

CLINICAL MYCOLOGY AND DERMATOVENEREOLOGY

Shevyakov M.A., Gorokhova I.V., Lykova T.A. Endoscopic diagnosis of esophageal candidiasis.	15
Melekhina J.E., Leonova O.N., Ivanov E.A., Bogomolova T.S., Ignatyeva S.M., Vasilyeva N.V. Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with newly diagnosed HIV infection: a case report, registry analysis	20
Appolova P.N., Smirnov S.A., Moshkevich I.R., Panova Ju.A., Kovyryshin S.V., Bogomolova T.S., Khostelidi S.N. Features of management of patients with <i>Candida</i> peritonitis in intensive care unit (description of a clinical case)..	28
Alikbaev T.Z., Raznatovskiy K.I., Gulordava M.D. Evaluation of prognostic criteria for the effectiveness of prescribing genetically engineered biological therapy at psoriasis	35
Karyakina L.A., Kukushkina K.S. Skin manifestations in Crohn's disease (clinical case)	45
Nikitina Yu.I., Kornisheva V.G., Gulordava M.D., Raznatovsky K.I. The influence of age at disease onset on the epidemiology and clinical manifestations of psoriasis in patients over 60 years of age	50
Karyakina L.A., Kukushkina K.S. Variant of primary cicatricial alopecia (clinical case).	60

CLINICAL AND MEDICAL MICROBIOLOGY

Kovyrshin S.V., Shuvanova V.I., Vybornova I.V., Chilina G.A., Bosak I.A., Pavlova I.E., Bogomolova T.S., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V. Antifungal susceptibility profile of <i>Nakaseomyces glabratus</i> – nosocomial fungal pathogen with potential multi-drug resistance.	64
Shatalova E.V., Lazarenko S.V. The system "Degree of immunosuppression of the macroorganism – species of bacteria" in purulent-inflammatory processes of mixed etiology and its diagnostic significance	71
Kovyrshin S.V., Bosak I.A., Vybornova I.V., Bogomolova T.S., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V. Virulence factors and antifungal susceptibility of <i>Candida tropicalis</i> – an etiological agent of health-care associated infections.	75



Для цитирования: Тарабаева А.С., Абильбаева А.А., Шактай Н.К., Шевяков М.А. Возможности применения машинного обучения и нейросетей в диагностике и прогнозировании микозов. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 3-14. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-3-14

For citation: Tarabayeva A.S., Abilbayeva A.A., Shaktay N.K., Shevyakov M.A. Possibilities of applying machine learning and neural networks in the diagnosis and prediction of mycoses. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 3-14. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-3-14

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ И НЕЙРОСЕТЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ МИКОЗОВ

**¹Тарабаева А.С. (профессор), ¹Абильбаева А.А.
(доцент), ¹Шактай Н.К. (м.н.с.), ²Шевяков М.А.
(профессор)***

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (кафедра общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева; научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной медицины им. Б. Атчабарова), Алматы, Казахстан; ²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии), Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: проанализировать возможности и перспективы применения машинного обучения и искусственного интеллекта в диагностике и прогнозировании грибковых инфекций

Материалы и методы. Поиск статей осуществляли с помощью электронно-поисковых систем, таких как PubMed, Google Scholar, в период 2018-2025 гг. Использовали следующие ключевые слова: «грибковые инфекции», «искусственный интеллект», «машинаное обучение» и «глубокое обучение». Полученные исследования оценивали на основе их названий и аннотаций, а также тех, которые считали релевантными для обзора. Критерии включения: полнотекстовые статьи на английском языке. Критерии исключения: статьи на других языках, закрытый доступ.

Результаты. Данний обзор показал рост числа исследований, демонстрирующих высокую эффективность методов машинного и глубокого обучения в диагностике и прогнозировании грибковых инфекций. Приведены успешные кейсы применения искусственного интеллекта (ИИ) для раннего выявления кандидемии, грибкового кератита, инвазивного лёгочного аспергиллеза и других микозов. Методы на основе ИИ показывают высокие показатели точности, чувствительности и специфичности, значительно пре- восходящие традиционные технологии, а также сокращают время диагностики и способствуют персонализации лечения.

Заключение. Применение машинного обучения в клинической патологии неравномерно распределено: основное

внимание уделяется онкологии, где методы эффективно используются для классификации опухолей и персонализации терапии. Микология занимает менее значимую позицию из-за дефицита стандартизованных и обширных баз данных. Тем не менее уже существуют успешные примеры автоматизированной идентификации грибов и прогнозирования антимикотической резистентности. Ожидается, что с развитием технологий и накоплением данных исследования в микологии станут более масштабными и разнообразными.

Ключевые слова: искусственный интеллект, машинное обучение, глубокое обучение, микозы, прогноз, диагностика

POSSIBILITIES OF APPLYING MACHINE LEARNING AND NEURAL NETWORKS IN THE DIAGNOSIS AND PREDICTION OF MYCOSES

**¹Tarabayeva A.S. (professor), ¹Abilbayeva A.A.
(associate professor), ¹Shaktay N.K. (junior
scientific researcher), ²Shevyakov M.A. (professor)**

¹S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University (A.A. Shortanbayev General Immunology Department; B. Atchabarov Research Institute of Fundamental and Applied Medicine), Almaty, Kazakhstan; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology), St. Petersburg, Russia

Objective: to analyze the potential and prospects for applying machine learning and artificial intelligence in the diagnosis and prognosis of fungal infections.

Materials and methods. Articles were searched using electronic search engines such as PubMed and Google Scholar for the period 2018-2025. The following keywords were used: "fungal infections," "artificial intelligence," "machine learning," and "deep learning." Retrieved studies were evaluated based on their titles and abstracts, as well as those deemed relevant to the review. Inclusion criteria: full-text articles in English. Exclusion criteria: articles in other languages, closed access.

Results. The review revealed an increasing number of studies demonstrating the high effectiveness of machine and deep learning methods in the diagnosis and prognosis of fungal infections. Successful cases of artificial intelligence (AI) appli-

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

cation for the early detection of candidemia, fungal keratitis, invasive pulmonary aspergillosis, and other mycoses are presented. AI-based methods demonstrate high accuracy, sensitivity, and specificity, significantly outperforming traditional technologies, and also reduce diagnostic time and facilitate treatment personalization.

Conclusion. The application of machine learning in clinical pathology is unevenly distributed: the main focus is on oncology, where methods are effectively used for tumor classification and treatment personalization. Mycology occupies a less significant position due to the lack of standardized and extensive databases. However, successful examples of automated fungal identification and antifungal resistance prediction already exist. Mycological research is expected to become more widespread and diverse with technological advances and the accumulation of data.

Key words: artificial intelligence, machine learning, deep learning, mycoses, prognosis, diagnostics

ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции, или микозы, имеют нарастающее критическое значение для глобального здравоохранения. Отмечается существенное увеличение этиологического разнообразия возбудителей. За последние два десятилетия количество видов патогенных микромицетов превысило 750. Данный факт сопряжен с серьезным эпидемиологическим бременем. Ежегодная летальность от инвазивных микозов возросла в 2,5 раза, достигая 3,8 млн случаев. В частности, тяжелые системные микозы, включая кандидоз и аспергиллез, регистрируются с частотой, приближающейся к 6,55 млн случаев ежегодно.

Высокий уровень смертности от микозов во многом обусловлен неэффективностью и задержкой традиционных диагностических процедур. Своевременное и корректное определение диагноза требует мультипараметрического анализа, включающего точную идентификацию рода и вида возбудителя, оценку его локализации, определение чувствительности к антимикотическим средствам и выявление признаков смешанной инфекции. Терапевтическая стратегия в свою очередь усложняется необходимостью учета обширного набора клинических данных пациента, включая возраст, сопутствующие патологии, состояние иммунной системы, распространенность патологического процесса, а также потенциальную токсичность препаратов для жизненно важных органов и наличие лекарственных взаимодействий. Неспецифическая клиническая картина и низкая чувствительность существующих лабораторных тестов обуславливают отсрочку в постановке диагноза, что напрямую коррелирует с увеличением летальности.

В данном контексте искусственный интеллект, в частности машинное обучение (МО), является перспективным инструментом, способным преодолеть текущие диагностические ограничения. Технологии ИИ

позволяют эффективно обрабатывать огромные массивы мультимодальных данных, выявляя тонкие закономерности, неочевидные для человеческого восприятия. Автоматизированные системы способствуют существенному повышению скорости и точности диагностики, сокращая время, необходимое для установления диагноза, с недель до часов, а также обеспечивая раннее прогнозирование и способствуя реализации принципов персонализированной медицины. Экспоненциальный рост доступности больших данных, повышение вычислительной мощности и разработка высокоэффективных алгоритмов глубокого обучения стимулируют значительный научный интерес к интеграции МО в сферу клинической микологии.

Цель исследования: проанализировать возможности и перспективы внедрения технологий машинного обучения и искусственного интеллекта в процессы диагностики и прогностической оценки грибковых инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводили в электронных базах данных PubMed и Google Scholar, охватывая статьи, изданные в период с 2018 по 2025 гг. Для формирования поискового запроса использовали следующий набор ключевых слов: «грибковые инфекции», «искусственный интеллект», «машинальное обучение» и «глубокое обучение». Первоначальный отбор публикаций осуществляли на основе оценки их названий и аннотаций с последующим включением в анализ только тех работ, которые были признаны релевантными для целей настоящего обзора. Критериями включения выступали полнотекстовые научные статьи, опубликованные на английском языке. В критерии исключения входили публикации на других языках, а также материалы, доступные исключительно в закрытом формате.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Неотложная клиническая потребность и потенциал искусственного интеллекта в микологии.

1.1. Глобальное бремя грибковых заболеваний: неутешительная статистика.

Микозы (грибковые инфекции) становятся всё более значимой проблемой общественного здравоохранения. За последние 20 лет число микромицетов – возбудителей микозов удвоилось и достигло более 750 видов. Количество летальных исходов в результате воздействия инвазивных грибковых инфекций увеличилось в 2,5 раза и достигает 3,8 млн. случаев ежегодно. По данным исследования, опубликованного в журнале «The Lancet Infectious Diseases» в 2024 г., ежегодное количество тяжёлых инвазивных форм мико-

зов (прежде всего кандидоза, аспергиллеза и др.) составляет около 6,55 млн случаев. Из общего числа смертей, связанных с грибковыми заболеваниями, около 68% (2,55 млн) были вызваны непосредственно ими. Около 1,2 млн летальных исходов (32%) были связаны с другими основными заболеваниями, в тяжелое течение которых микозы внесли свой вклад [1].

По результатам глобальных мировых исследований, за последние годы наблюдается рост заболеваемости инвазивным кандидозом. Средние показатели составляют 3-5 случаев на 100 000 человек в общей популяции. Bongomin F. и соавторы указывают на глобальную ежегодную заболеваемость инвазивным кандидозом в 2017 г. на уровне ~750 000 случаев в год [2], а уже в 2024 г. Denning D. на основании оценки данных литературы за 2010-2023 гг. более чем из 120 стран приводит цифры ~ 1 565 000 заболевших ежегодно [1].

Кандидемия является причиной 1-2% от всех госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Микромицеты *Candida* spp. и родственные дрожжи приводят к развитию нозокомиальных инфекций кровотока у больных, госпитализированных в ОРИТ, в 17% случаев.

Распространение разных видов *Candida* и эпидемиологические показатели существенно отличаются в зависимости от страны и региона. Наиболее часто встречающимся видом в большинстве регионов мира является *Candida albicans*, однако за последние десятилетия наблюдают увеличение числа не-*albicans* видов, в том числе *Candidozyta auris* – возбудителя, потенциально резистентного ко многим классам противогрибковых препаратов.

В 2021 г. в мире было зарегистрировано около 1,73 млрд случаев микозов кожи и ее придатков. У мужчин отмечают более высокие стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости и распространённости по сравнению с женщинами. Анализ по возрастным группам показал, что, хотя самые высокие показатели заболеваемости имели место в более молодых группах, стандартизированные критерии заболеваемости увеличивались с возрастом, особенно среди пожилых людей.

Наибольшая заболеваемость микозами кожи зарегистрирована в регионах с низким и средним индексом экономического развития, при этом самый высокий уровень выявлен в Азии, а самый низкий – в Океании. Прогнозы предполагают значительное увеличение заболеваемости и распространённости, особенно в регионах со средним и низким уровнем дохода. Эти результаты подчеркивают необходимость стратегического распределения ресурсов для смягчения этих проблем и уменьшения растущего бремени среди различных групп населения мира [3].

Среди факторов, негативно влияющих на гло-

бальное бремя микозов, в первую очередь нужно отметить следующие:

- увеличение числа пациентов с иммунными дисфункциями (пандемия ВИЧ/СПИД, рост онкологических заболеваний и сахарного диабета, широкое применение иммуносупрессивных медицинских технологий);
- устойчивость возбудителей микозов к противогрибковым средствам: микромицеты рода *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Trichophyton* и другие угрожающие быстро начинают приобретать устойчивость к антимикотикам;
- изменения климата; заболеваемость грибковыми инфекциями и географический ареал их распространения растут во всём мире;
- миграционная активность: расширение международных поездок и торговли также влияет на распространение микозов.

1.2. Основные проблемы традиционной диагностики и возможностей прогнозирования.

Корректная своевременная диагностика микозов требует от врача лабораторного звена информации по нескольким направлениям, в частности:

- род и вид микромицетов;
- присутствие возбудителя в исследуемом материале (анатомической нише) пациента (кожа, слизистые оболочки, кровь, спинномозговая жидкость, другие ткани);
- сведений о чувствительности возбудителя микоза к антимикотическим препаратам (полиенового, азолового, эхинокандинового и др. групп);
- информации о лабораторных признаках микст-инфекции (сопутствующей бактериальной и вирусной инфекции).

Правильный выбор терапевтической (и хирургической) тактики потребует от врача-клинициста учета следующей информации:

- данных клинического статуса пациента (например, возраст, коморбидный статус, наличие состояний, вызывающих иммунную дисфункцию и нарушения статуса антимикробной резистентности);
- сведений о распространённости и давности микотического поражения;
- информации о состоянии печени, почек, сердечно-сосудистой системы (многие антимикотические препараты потенциально гепато-, нефро- и кардиотоксичны);
- наличия лекарственной непереносимости и несовместимости у конкретного пациента.

Даже первый взгляд на вышеперечисленное свидетельствует, что принятие правильного решения о выборе лечебной тактики – сложная задача, особенно в условиях дефицита времени при критических состояниях.

Разумеется, привлечение к решению этой задачи

искусственного интеллекта (машинного обучения) позволит создать помощника врача и в конечном итоге не только сократить время на принятие решения, но и в целом повысить эффективность борьбы с различными микозами [4].

1.3. Причинно-следственная связь: искусственный интеллект как необходимость.

Высокая смертность от грибковых инфекций, как показывают данные, является прямым следствием неэффективности и задержки традиционной диагностики, а также возможностей прогнозирования развития патологий. Замкнутый круг выглядит следующим образом: неспецифические симптомы и ограниченная эффективность существующих тестов приводят к задержке в постановке диагноза, что в свою очередь становится причиной высокой летальности.

Искусственный интеллект (ИИ), в том числе машинное обучение (МО), меняют медицину, помогая разорвать порочный круг запоздалой диагностики и неэффективного лечения. Эти технологии предлагают новый подход: вместо того, чтобы полагаться только на человеческий анализ, они могут обрабатывать огромные объёмы мультимодальных данных, таких как клинические записи, лабораторные показатели, медицинские изображения, генетическая информация и другое. ИИ способен выявить тонкие, незаметные для человека закономерности и взаимосвязи, что значительно повышает точность и скорость диагностики. Автоматизированные системы могут сократить время постановки диагноза с нескольких недель до считанных часов, что дает возможность врачам действовать более оперативно. Это открывает путь к раннему и точному прогнозированию заболеваний, позволяя врачам назначать своевременное и более эффективное лечение, а также внедрять принципы персонализированной медицины, подбирая терапию индивидуально для каждого пациента. Таким образом, ИИ и МО не заменяют врачей, а становятся их мощными союзниками, повышая качество и эффективность медицинской помощи [5-7].

В середине 20-го века были созданы первые медицинские системы поддержки принятия решений. В 1970-х годах особый успех имели системы, основанные на логических алгоритмах, которые успешно помогали в интерпретации электрокардиограмм, диагностике заболеваний и подборе лечения, однако они были сложны в разработке и требовали постоянного обновления. Знания экспертов-медиков нужно было постоянно точно формулировать для создания этих алгоритмов, что делало их уязвимыми. Это было первое поколение систем, основанных на ИИ [8].

В отличие от ранних подходов, современные модели ИИ используют методы МО. Машинное обучение позволяет автоматически находить закономерности в больших массивах данных, что делает их более

гибкими и адаптивными. В медицине МО применяется в основном для идентификации и классификации заболеваний, оценки рисков их развития, а также выбора наиболее эффективных методов лечения.

Существуют различные методы машинного обучения, такие как наивный байесовский алгоритм (NB), искусственные нейронные сети (ANNs), эволюционные алгоритмы (EAs), опорные векторные машины (SVM) и нечеткие системы (FSs), а также их гибридные комбинации, которые активно используются для решения этих задач [7].

Интерес в научном мире к ИИ и машинному обучению МО стремительно растет из-за их способности решать сложные задачи, недоступные традиционным методам. Это обусловлено тремя ключевыми факторами: экспоненциальным ростом объёмов данных, увеличением вычислительных мощностей и развитием более сложных и эффективных алгоритмов.

С повсеместным применением цифровых технологий количество доступных данных (так называемых «Big Data») увеличивается в геометрической прогрессии. В медицине это проявляется в виде огромных баз данных медицинских изображений, электронных медицинских карт и геномных данных. С помощью традиционных статистических методов невозможно эффективно обрабатывать такие массивы информации, тогда как алгоритмы МО идеально подходят для выявления скрытых закономерностей и взаимосвязей.

Современные вычислительные мощности, особенно благодаря развитию графических процессоров и облачных вычислений, позволяют создавать сложные модели глубокого обучения. Эти модели требуют огромных вычислительных ресурсов, и их доступность сделала возможным реализацию передовых исследований. Теперь даже небольшие исследовательские группы могут использовать мощные вычислительные ресурсы, что ранее было доступно только крупным корпорациям.

Прорывные достижения в области алгоритмов, особенно в глубоком обучении, позволили создать модели, которые помогут самостоятельно обучаться на огромных объёмах данных и достигать точности, сопоставимой с экспертным уровнем, а иногда и превосходить его. Открытый доступ к библиотекам и фреймворкам, таким как «TensorFlow» и «PyTorch», значительно упростили разработку и внедрение этих технологий, сделав их доступными для широкого круга учёных и исследователей.

Статистические данные подтверждают экспоненциальный рост числа научных публикаций в области применения МО в медицине. Результаты представлены на рисунке 1.

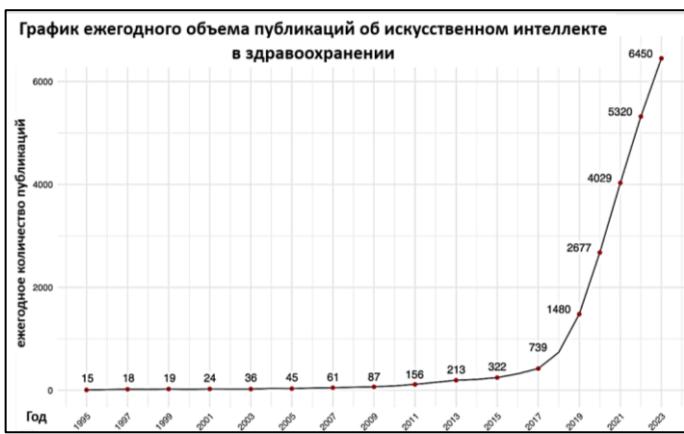


Рис. 1. Годовой объем публикаций по искусственному интеллекту в здравоохранении [9].

В медицине потенциал МО огромен и охватывает множество областей – от диагностики до персонализированного лечения. МО позволяет анализировать огромные массивы данных: от медицинских изображений и геномной информации до электронных медицинских карт, чтобы выявлять скрытые закономерности, которые недоступны человеку [6, 7, 10].

Различные варианты применения МО в здравоохранении представлены на рисунке 2.

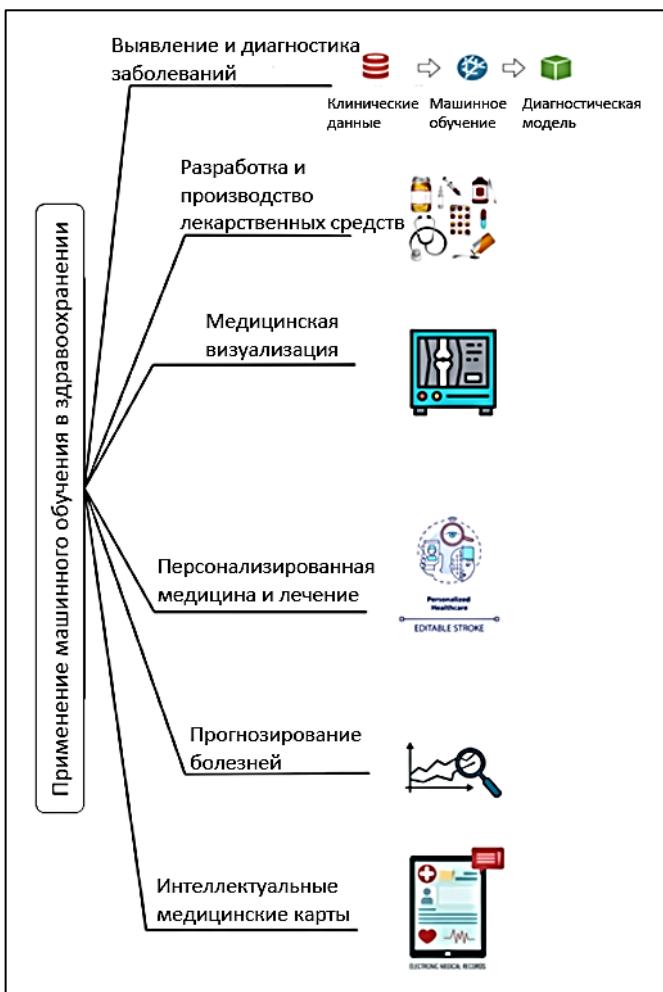


Рис. 2. Различные приложения МО в здравоохранении [7].

2. Принципы и методы машинного обучения.

2.1 Алгоритмы машинного обучения.

Традиционные алгоритмы машинного обучения в основном созданы для работы с табличными данными, где каждая запись содержит чёткий набор признаков, таких как возраст или статус гена, которые используются для прогнозирования результата. Например, случайный лес – это множество деревьев решений с простым выбором «да/нет» на основе признаков для дальнейшего прогноза. Другой популярный алгоритм, метод опорных векторов (SVM), работает, находя оптимальную разделительную линию в пространстве данных, чтобы разделить их на два класса. Кроме того, регрессионные модели предсказывают результат, изучая линейную комбинацию признаков: линейная регрессия для непрерывных значений (например, уровень сахара в крови) и логистическая регрессия для бинарных исходов (например, «болен/здоров»).

С появлением более мощных графических процессоров подраздел машинного обучения, известный как глубокое обучение (ГО), начал превосходить традиционные методы во многих задачах прогнозирования. Основу моделей ГО формируют нейронные сети, которые состоят из нескольких слоёв нейронов. Эти нейроны вычисляют взвешенные суммы входных данных и применяют к ним нелинейные функции. Такой процесс дает возможность создавать вложения (embeddings) – представления входных данных, которые затем используются для финального прогноза. Глубокое обучение более гибкое и не так сильно зависит от ручного конструирования признаков, что позволяет ему обрабатывать широкий спектр неструктурированных данных, включая изображения, текст и речь. Однако для моделей ГО обычно требуется гораздо больше информации, поэтому традиционные методы всё ещё актуальны, особенно для задач с ограниченным количеством информации или для работы с табличными показателями.

Для работы с разными типами нетабличных данных архитектура нейронной сети меняется. Например, свёрточные нейронные сети (CNN) идеально подходят для обработки изображений, графовые нейронные сети (GNN) работают с графиками, такими как взаимодействия клеток, а рекуррентные нейронные сети (RNN) и трансформеры анализируют последовательности (например, генетические данные или серии изображений). Каждая из этих категорий включает множество специфических архитектур, таких как ResNet и U-Net для CNN или LSTM и GRU для RNN. Оптимизация этих моделей обычно происходит с помощью стохастического градиентного спуска.

2.2. Требования к данным и общие принципы работы моделей.

Для обучения МО-модели необходимы огромные массивы данных высокого качества. Они должны быть размечены, то есть содержать «правильные» ответы (метки), на которых алгоритм будет учиться. Например, для модели, способной классифицировать рентгеновские снимки на «здоровые» и «патологические», каждый снимок должен быть размечен соответствующим образом.

Сама модель представляет собой алгоритм или математическую функцию, которая посредством размеченных данных учится преобразовывать входную информацию в нужный результат. Например, на входе – изображение, на выходе – ответ, классифицирующий его.

Процесс создания модели включает в себя несколько ключевых этапов. На первом этапе производится сбор и подготовка данных, которые очищаются от шумов и ошибок, форматируются и разделяются на обучающую, валидационную и тестовую выборки. Далее происходит обучение модели, во время которого модель «смотрит» на обучающие данные и учится находить скрытые закономерности. После обучения модель оценивается на тестовой выборке (которую она «видит» впервые), чтобы проверить её способность к обобщению.

Основные этапы проектирования модели обучения в сфере здравоохранения представлены на рисунке 3.



Рис. 3. Различные этапы проектирования модели обучения [7].

Распространенные алгоритмы классификации: логистическая регрессия является линейной моделью, используемой для бинарной классификации, предсказывающей вероятность принадлежности объекта к определённому классу;

деревья решений представляют собой нелинейные модели, создающие древовидную структуру для принятия решений на основе признаков, эффективных для обработки сложных данных;

случайные леса относятся к ансамблевым методам, объединяющим несколько деревьев решений для повышения точности и снижения переобучения;

машины опорных векторов (SVM) являются мощными алгоритмами как для линейной, так и для нелинейной классификации и особенно эффективны в многомерных пространствах;

k-ближайшие соседи (KNN) представляет собой основанный на экземплярах простой алгоритм, который классифицирует новые точки данных на основе большинства их k-ближайших соседей в обучающих данных;

наивный байесовский классификатор является вероятностным классификатором, основанным на теореме Байеса, предполагающим независимость признаков;

нейронные сети включают сложные нелинейные модели, вдохновлённые человеческим мозгом, способные обрабатывать очень сложные шаблоны и подходящие для таких задач, как распознавание изображений [11]. Для решения конкретных задач проводится подбор моделей исходя из их возможностей.

Классификация методов машинного обучения в сфере здравоохранения, включает четыре категории:

- виды методов предварительной обработки данных, которые подразделяются на методы очистки данных и методы редукции данных;
- типы методов обучения, включающие неконтролируемое обучение, контролируемое обучение, полу-контролируемое обучение и обучение с подкреплением;
- виды методов оценки, состоящие из оценки на основе моделирования и оценки на основе практического внедрения в реальных условиях;
- применение подразумевает диагностику, лечение.

Для оценки производительности моделей, то есть для проверки, насколько хорошо они справляются с поставленной задачей и их клинической ценности, применяются различные метрики [12].

Примеры метрик для прогностических моделей, используемых в медицине, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Комплексная оценка прогностических моделей

Метрика	Категория оценки	Описание
Точность (Accuracy)	Производительность	Доля правильных предсказаний от общего числа. Может быть обманчивой при несбалансированных данных.
Чувствительность (Recall)	Производительность	Доля правильно идентифицированных положительных случаев. Важна, когда критично не пропустить положительный результат (например, заболевание).
Специфичность (Specificity)	Производительность	Доля правильно идентифицированных отрицательных случаев. Важна, чтобы избежать ложных срабатываний.
Площадь под кривой рабочих характеристик (AUROC)	Производительность	Измеряет способность модели различать положительные и отрицательные классы. Значение 1,0 – идеальное различие, 0,5 – случайное.
Временной AUC (Time-Dependent AUC)	Производительность	Расширение AUROC для моделей выживаемости, оценивающее способность модели предсказывать исход с течением времени.
Индекс Харрела (Harrell's C-index)	Производительность	Аналог AUROC для моделей выживаемости, измеряет способность модели различать пары пациентов с разным временем наступления события.
Коэффициент Брайера (Brier Score)	Калибровка	Средняя квадратичная разница между предсказанными вероятностями и фактическими исходами. Низкое значение указывает на хорошую калибровку.
Анализ кривой решений (DCA)	Клиническая полезность	Оценивает чистую пользу от применения модели в сравнении с крайними клиническими стратегиями («лечить всех» или «не лечить никого»).
Клиническая полезность (Clinical Utility)	Клиническая полезность	Оценивает, насколько модель помогает врачам принимать более обоснованные решения и улучшать результаты лечения.
Влияние на клинические результаты (Impact on Clinical Outcomes)	Клиническая полезность	Измеряет, как использование модели влияет на конечные результаты здоровья пациентов (например, смертность или качество жизни).
Экономическая эффективность (Cost-effectiveness)	Клиническая полезность	Сравнивает стоимость внедрения и использования модели с её пользой.
Влияние на рабочий процесс (Workflow Impact)	Клиническая полезность	Оценивает, насколько легко модель интегрируется в ежедневную работу медицинского персонала.
Равенство и справедливость (Equity and Fairness)	Клиническая полезность	Оценивает, не приводит ли модель к дискриминации или ухудшению результатов для определённых групп пациентов.
Стратификация рисков (Risk Stratification)	Клиническая полезность	Процесс распределения пациентов на группы по предсказанному риску для применения индивидуального подхода к лечению.

3. Эффективность машинного обучения для прогнозирования исходов при различных патологиях.

Обширные исследования позволили продемонстрировать превосходство МО над традиционными методами, что нашло отражение в целом ряде обзоров. Наиболее широко МО используется в онкологической практике. Приведем лишь несколько публикаций в качестве примеров, демонстрирующих, что модели МО превосходят традиционные статистические подходы в прогностической точности и надежности. Так, в случае рака яичников систематический обзор показал, что модели, основанные на ИИ, в частности искусственные нейронные сети и методы МО, превосходят традиционные статистические методы в прогнозировании общей выживаемости и послеоперационных осложнений [13]. В сообщениях, посвященных прогнозированию выживаемости при раке молочной железы, средняя точность валидации моделей, основанных на МО, составила 89,73% [14, 15]. В статье [16] проанализированы различные подходы МО, от классических алгоритмов до глубокого обучения, для прогнозирования рака лёгких. Авторы приходят к выводу, что более сложные методы, такие как глубокое обучение, превосходят традиционные алгоритмы по метрикам точности, чувствительности и специфичности при

анализе снимков компьютерной томографии (КТ).

Что касается других патологий, то здесь можно выделить исследования при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [17]. Отмечено, что МО-модели обеспечивают скромное, но последовательное улучшение в дискриминационной способности по сравнению с традиционными шкалами, особенно, когда в модели добавляются визуальные или генетические данные. При этом в другой работе [18] нейронные сети показывали точность выше 90% в обнаружении ССЗ при использовании сведений, полученных с помощью носимых датчиков.

3.1 Применение ИИ для прогнозирования грибковых патологий: успешные кейсы.

Современные подходы в области искусственного интеллекта играют всё более важную роль в прогнозировании грибковых инфекций, которые часто представляют серьёзную угрозу для пациентов. При разработке и клиническом применении моделей машинного обучения для раннего прогнозирования кандидемии в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) Meng Q. и его коллеги создали и валидировали модель, способную идентифицировать лиц с высоким риском развития данного состояния. Авторы использовали различные

алгоритмы (включая «Random Forest», «XGBoost» и логистическую регрессию), основанные на обширном наборе клинических данных, полученных из электронных медицинских карт. В результате была разработана модель, которая на валидационном наборе данных продемонстрировала площадь под кривой (AUC) 0,817, что свидетельствует о её высокой прогностической точности. Эта работа подчёркивает практическую применимость ИИ в условиях ОИТ для принятия своевременных клинических решений и потенциального снижения летальности. Кроме того, исследователи предложили новый прогностический индекс «Cand-ICU», базированный на параметрах модели, который может помочь быстрому и простому определению риска кандидемии в клинической практике [19].

Расширяя возможности прогнозирования на уровне индивидуума, машинное обучение также эффективно используется для выявления факторов риска и генерации новых гипотез на уровне популяции. Такой подход позволяет работать с большими структурированными наборами данных, не предполагая заранее скрытых взаимосвязей между переменными. Mayer L.M. и соавторы применили алгоритмы «Random Forest» к данным электронных медицинских карт пациентов с кандидемией, где выявили как известные, так и новые факторы риска для инвазивного кандидоза (ИК). Среди наиболее значимых факторов риска для ИК были: наличие центрального венозного катетера, операции на пищеварительной системе, нахождение в отделении интенсивной терапии и мужской пол. Для инвазивного *Candida glabrata* по сравнению с другими инвазивными видами *Candida* отмечены такие факторы, как возраст, хронические заболевания почек и приём определённых лекарственных препаратов, включая гиполипидемические средства, антиаритмики и препараты для лечения диабета. Этот подход подтвердил свою полезность для обнаружения ранее неизвестных связей и создания новых гипотез для дальнейших исследований, особенно на видовом уровне [20].

Наконец, учитывая серьёзность и угрозу, которую представляют грибковые инфекции, в особенности у пациентов с ослабленным иммунитетом, такие как инвазивный лёгочный аспергилллёз (ИЛА), современные технологии ИИ нашли применение также в области визуализации и глубокого анализа клинических данных. Zhang K. с коллегами была разработана комбинированная модель, которая включала независимые клинико-радиологические факторы риска, а также признаки, извлечённые из КТ-изображений с помощью радиологии и глубокого обучения. Эта модель показала превосходную прогностическую точность с AUC 0.932 – на обучающем наборе и 0.881 – на тестовом, превзойдя по эффективности модели, основанные только на отдельных компонентах. Таким

образом, интеграция клинических данных, радиологии и глубокого обучения подтверждает свою эффективность и открывает новые возможности для прогнозирования и диагностики тяжелых грибковых инфекций [21].

В дополнение к раннему прогнозированию, методы машинного обучения демонстрируют высокую эффективность в оценке исходов и выявлении факторов риска летальности при грибковых инфекциях. В своей работе Li Y. и соавторы применяли подход на основе МО для анализа ретроспективных данных 246 пациентов с инвазивной кандидозной инфекцией, осложнённой бактериемией, с целью идентификации прогностических факторов риска смертельного исхода. В данной когорте патогены *Candida parapsilosis* и *Acinetobacter baumannii* оказались наиболее распространёнными. С помощью машинного обучения были установлены ключевые предикторы смертности, включающие уровень сывороточного креатинина, возраст пациента, продолжительность госпитализации, нахождение в отделении интенсивной терапии, концентрацию сывороточного альбумина, уровень С-реактивного белка, количество лейкоцитов и нейтрофилов, показатели прокальцитона и общий уровень билирубина. Кроме того, у пациентов с инфекцией, вызванной *C. albicans*, риск неблагоприятного исхода возрастал при наличии сахарного диабета или условии пребывания в ОИТ. В то же время показано, что парентеральное питание и использование катетеров ассоциировались с повышенным риском развития кандидоза, вызванного не-*albicans* видами *Candida*. Эти данные подчёркивают потенциал моделей МО не только в выявлении классических факторов риска, но и в обнаружении специфичных взаимосвязей, что способствует развитию более персонализированных стратегий терапии [22].

Таким образом, использование методов машинного обучения в прогнозировании и анализе факторов риска не ограничивается ранним выявлением грибковых инфекций и их видовым разнообразием, но также охватывает оценку прогноза и идентификацию детерминант летальных исходов. Это дополнение логично расширяет возможности применения ИИ-технологий и усиливает комплексность подхода к управлению грибковыми инфекциями.

4. Эффективность машинного обучения для диагностики различных заболеваний.

Еще одним направлением, показавшим преимущество машинного обучения, является анализ медицинских изображений [23]. Алгоритмы глубокого обучения, в частности свёрточные нейронные сети (CNN), могут с высокой точностью анализировать рентгеновские снимки, КТ, МРТ и УЗИ, фотографии и т.д. Так, модели МО способны обнаруживать на снимках кро-

шечные опухоли или другие патологические изменения, которые могут быть пропущены врачом. В ряде публикаций показано преимущество МО в диагностике рака молочной железы [24, 25]. Авторы приходят к выводу, что свёрточная нейронная сеть является исключительно производительной в экспериментальных исследованиях, превосходя традиционные методы по точности диагностики. Также отмечено, что гибридные стратегии, объединяющие несколько методов визуализации с ИИ, особенно эффективны. Более того, специфические модели демонстрируют замечательную точность в дифференцировке злокачественных и доброкачественных опухолей. Модели на основе радиологии, которые извлекают из изображений количественные данные, показали более высокие показатели точности, чем традиционные подходы.

Обзоры [16, 26] свидетельствуют о высокой эффективности МО в диагностике рака легких. В частности, авторы приходят к выводу, что модели глубокого обучения, созданные на больших массивах данных КТ, достигают точности выше 95% в обнаружении лёгочных узелков. Отмечено, что ГО превосходит традиционные статистические модели и человеческий глаз в ранней и точной классификации. При этом CNN-модели способны извлекать из КТ-снимков сложные пространственные и текстурные признаки, которые невидимы для человека. CNN могут с высокой точностью дифференцировать злокачественные и доброкачественные узелки, что повышает эффективность скрининговых программ.

При анализе публикаций в области дерматологии также выявлены преимущества МО как в анализе фотографий кожных элементов, так и срезов гистопрепаратов [27, 28]. Подчеркивается, что нейронные сети, в частности CNN, стали ключевым инструментом для расширенного анализа изображений кожи. Эти модели могут напрямую изучать сложные закономерности и характеристики на огромных наборах данных, что позволяет им классифицировать кожные поражения с высокой точностью. Также показано, что модели глубокого обучения превосходят традиционные методы, обеспечивая более высокую точность диагностики на гистопатологических изображениях. При этом современные модели, основанные на архитектурах, таких как «Transformer», демонстрируют улучшенную производительность по сравнению с более старыми архитектурами CNN, достигая точности до 80% в задачах обнаружения рака.

4.1 Применение ИИ для диагностики грибковых патологий: успешные кейсы.

Передовые методы искусственного интеллекта и машинного обучения способствуют значительному повышению эффективности ранней диагностики микозов, особенно таких тяжёлых состояний, как канди-

демия. Традиционные методы диагностики кандидемии, основанные на посеве крови, имеют существенные ограничения из-за длительного времени ожидания результатов, которое может составлять 48-72 часа. В этой связи машинное обучение предлагает перспективные решения, позволяющие существенно ускорить процесс диагностики, используя комплексные данные клинических и лабораторных исследований. Так, отмечена высокая эффективность алгоритмов, таких как «Random Forest» и «XGBoost», которые обеспечивают чувствительность и специфичность, превышающие 80%, что дает возможность достоверно различать кандидемию и бактериемию в условиях госпитализации [29].

Развивая этот подход, искусственный интеллект демонстрирует свою значимость и в диагностике других инвазивных грибковых инфекций, например, мукоцикоза, получившего особое внимание во время пандемии COVID-19. Для решения задачи быстрой и неинвазивной диагностики был разработан гибридный алгоритм, сочетающий свёрточные нейронные сети (CNN) с методом опорных векторов (SVM). Модель, созданная на изображениях глаз пациентов, достигла впечатляющей точности в 99,5%, что подчёркивает потенциал глубокого обучения для распознавания сложных патологических изменений на ранних этапах болезни. Этот кейс иллюстрирует возможность интеграции разнообразных методов ИИ и МО для разработки эффективных инструментов диагностики, способных существенно улучшить качество медицинской помощи и повысить шансы на успешное лечение [30].

В последние годы ИИ и методы МО демонстрируют значительный прогресс в офтальмологии, особенно в диагностике грибковых инфекций глаз, таких как грибковый кератит – тяжелого заболевания роговицы, требующего своевременной и точной диагностики для предотвращения потери зрения. Клинические проявления грибкового кератита часто перекрываются с другими инфекционными кератитами, что затрудняет его раннее распознавание традиционными методами.

Wei Z. и соавторы в крупномасштабном многоцентровом исследовании разработали и валидировали диагностический алгоритм на основе машинного обучения. Модель была создана с использованием данных электронных медицинских карт и изображений глазного дна, полученных с помощью щелевой лампы, от 1916 пациентов; из них 1229 имели грибковый кератит, 687 – другие формы инфекционного кератита. Анализ 12 клинических признаков с применением LASSO-регрессии позволил отобрать восемь наиболее информативных маркеров, с помощью которых осуществлялось построение моделей бинарной логистической регрессии, случайного леса и решающего дерева. Все модели показали высокую точность. Так, например, модель логистической регрессии продемон-

стрировала высокую диагностическую эффективность. В ходе внутренней валидации были достигнуты оптимальные показатели чувствительности до 94,8%, специфичности – до 88,3% и площади под ROC-кривой – около 0,916. Для подтверждения воспроизведимости результатов была проведена внешняя валидация на независимой когорте, включавшей 420 пациентов из семи офтальмологических центров Китая, которая подтвердила высокую точность диагностики (чувствительность – 90,7%, специфичность – 89,9%). Особенностью данного подхода стало применение машинного обучения для объективного анализа клинических признаков, позволившего снизить влияние субъективной оценки врача и повысить эффективность диагностики, особенно в условиях ограниченного доступа к специализированным лабораторным методам, таким как конфокальная микроскопия [31].

Параллельно достигнуты успехи и в области глубокого обучения для анализа изображений *in vivo* конфокальной микроскопии (IVCM). Так, с использованием большого набора данных «IVCM-Keratitis» из 4001 изображения различного типа кератитов и здоровой роговицы была создана сверточная нейронная сеть «Densenet161», продемонстрировавшая высокую точность (около 96,9%). Эта модель успешно распознаёт грибковый и акантамебный кератит, а также эффективно различает неспецифический кератит и здоровые ткани. Особенностью этого подхода является применение интерпретируемых методов ИИ, таких как карты важности и визуализирующие области изображения, которые влияют на решение модели [32].

В этом контексте ретроспективное исследование проекта AUTO-CAND, нацеленное на дифференциацию кандидемии и бактериемии, дополняет картину использования ИИ в микологии. Анализ крупного набора данных, автоматически извлечённых из лабораторных систем и систем микробиологии, включал 12 483 эпизода инфекций. В ходе исследования алгоритм случайного леса показал хорошие диагностические показатели, достигнув на тестовой выборке чувствительности – 0,74 и специфичности – 0,57. Дополнительное включение традиционных биомаркеров сывороточного β-D-глюкана и прокальцитонина в модель способствовало улучшению её диагностической эффективности в большинстве случаев [33].

Помимо кандидемии, ИИ успешно применяется в дифференциальной диагностике пневмоний различной этиологии, включая грибковые инфекции, такие как аспергиллез. В частности, разработана и валидирована мультимодальная глубокая модель «MI-DenseCFNet», направленная на различение бактериальной пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*, и грибковой пневмонии, обусловленной *Aspergillus*. Данная модель объединяет анализ высокоразрешающих компьютерных томограмм и клинических данных пациентов. «MI-DenseCFNet» продемонстрировала

высокую диагностическую эффективность. Так, площадь под кривой составила 0,92 – на внутренней валидационной выборке и 0,83 – на внешней. При этом её показатели значительно превзошли результаты радиологов низкой квалификации (точность 78% против 40%), что свидетельствует о потенциале ИИ в качестве вспомогательного инструмента для ускорения диагностики в клиниках с ограниченными кадровыми ресурсами [34].

Другим значимым примером является разработка оптимизированной модели машинного обучения для диагностики инвазивного лёгочного аспергиллёза у пациентов без нейтропении. Wang X. с коллегами провели сравнение трёх моделей машинного обучения, а именно: регуляризованной логистической регрессии, метода опорных векторов и взвешенной ансамблевой модели, объединяющей преимущества указанных методов. Для построения моделей были использованы шесть ключевых прогностических переменных, включающих посев мокроты на рост микромицетов рода *Aspergillus*, уровень специфического IgG к *Aspergillus*, наличие полостей на компьютерной томографии, сывороточный галактоманин, критическое состояние пациента и концентрацию плазменного пентраксина 3. Взвешенная ансамблевая модель показала наивысшую специфичность, достигшую 95,7% на тестовой выборке при сопоставимой общей дискриминационной способности, измеряемой площадью под кривой, равной 0,871 на внешней валидации. Разработана система балльной оценки риска на основе значений SHAP, которая продемонстрировала высокую корреляцию с вероятностью прогноза модели, подтверждённую коэффициентом Спирмена, равным 0,974. Это свидетельствует о высоком клиническом потенциале данного инструментария для неинвазивной диагностики инвазивного лёгочного аспергиллёза, что особенно важно в практике, где традиционные методы ограничены [35].

Таким образом, применение методов искусственного интеллекта и машинного обучения в диагностике грибковых патологий не только ускоряет и повышает точность идентификации сложных инфекций, но и открывает новые возможности для персонализации медицинской помощи. Вариативность используемых данных подчеркивает адаптивность и эффективность ИИ-моделей в решении многогранных задач микологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным этого обзора можно отметить, что применение машинного обучения в патологии демонстрирует неравномерное распределение по различным нозологиям, где микология занимает относительно скромное место в сравнении с областями, где накоплены обширные и высококачественные наборы дан-

ных. Наибольшее количество исследований с использованием машинного обучения приходится на онкологию, где алгоритмы активно применяются для классификации опухолей на основе данных медицинской визуализации, а также для прогнозирования терапевтического ответа и персонализации лечения. Также активные исследования проводятся в области других патологий.

На этом фоне микология занимает одну из последних позиций в рейтинге, что обусловлено главным образом дефицитом стандартизованных и обширных баз данных. Тем не менее уже существуют

успешные прецеденты применения МО в этой области, в частности, для автоматизированной идентификации патогенных грибов на микроскопическом уровне и для прогнозирования антимикотической резистентности. Развитие технологий и формирование специализированных наборов данных, вероятно, приведет к увеличению доли исследований в микологии и расширению спектра их применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J. Fungi (Basel).* 2017; 3 (4): 57. doi:10.3390/jof3040057
3. Li D., Fan S., Zhao H., et al. Worldwide trends and future projections of fungal skin disease burden: a comprehensive analysis from the Global Burden of Diseases study 2021. *Front. Public Health.* 2025; 13: 1580221. doi:10.3389/fpubh.2025.1580221
4. World Health Organization (2023). Regulatory considerations on artificial intelligence for health. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/373421>
5. *Машинное обучение в медицине: тенденции и достижения.* <https://www.mka.ru/categories/91/18721/>
6. Shehab M., Abualigah L., Shambour Q., et al. Machine learning in medical applications: A review of state-of-the-art methods. *Comput. Biol. Med.* 2022; 145: 105458. doi:10.1016/j.combiomed.2022.105458
7. Rahmani A.M., Yousefpoor E., Yousefpoor M.S., et al. Machine learning (ML) in medicine: review, applications, and challenges. *Mathematics.* 2021; 9 (22): 2970. doi.org/10.3390/math9222970
8. Chen P.C., Liu Y., Peng L. How to develop machine learning models for healthcare. *Nat Mater.* 2019; 18 (5): 410-414. doi:10.1038/s41563-019-0345-0
9. Xie Y., Zhai Y., Lu G. Evolution of artificial intelligence in healthcare: a 30-year bibliometric study. *Front. Med. (Lausanne).* 2025; 11: 1505692. doi:10.3389/fmed.2024.1505692
10. Rajkomar A., Dean J., Kohane I. Machine learning in medicine. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (14): 1347-1358. doi:10.1056/NEJMra1814259
11. Amer F.A.H. Alnuaimi, Tasnim H.K. Albaldawi. An overview of machine learning classification techniques. *BIO Web Conf.* 2024; 97: 00133. doi.org/10.1051/bioconf/20249700133
12. Varoquaux G., Colliot O. Evaluating machine learning models and their diagnostic value. *Machine learning for brain disorders.* 2023; 20: 601-630. doi:10.1007/978-1-0716-3195-9_20
13. McCormick B. AI outperforms traditional methods in predicting ovarian cancer surgery outcomes. *AJMC.* 2025. <https://www.ajmc.com/view/ai-outperforms-traditional-methods-in-predicting-ovarian-cancer-surgery-outcomes>
14. Javanmard Z., Zarean Shahraki S., Safari K., et al. Artificial intelligence in breast cancer survival prediction: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2025; 14: 1420328. doi:10.3389/fonc.2024.1420328
15. Yue W., Wang Z., Chen H., et al. Machine learning with applications in breast cancer diagnosis and prognosis. *Designs.* 2018; 2 (2): 13. doi.org/10.3390/designs2020013
16. Dutta B. Comparative analysis of machine learning and deep learning models for lung cancer prediction based on symptomatic and lifestyle features. *Applied Sciences.* 2025; 15 (8): 4507. doi.org/10.3390/app15084507
17. Fereydooni I., Vosoughi M., Alighadr A., et al. A systematic review of machine-learning models for cardiovascular risk prediction. *InfoScience Trends.* 2025; 2 (7): 65-82. doi: 10.61882/ist.202502.07.06
18. Cuevas-Chávez A., Hernández Y., Ortiz-Hernandez J., et al. A systematic review of machine learning and IoT applied to the prediction and monitoring of cardiovascular diseases. *Healthcare.* 2023; 11 (16): 2240. doi.org/10.3390/healthcare11162240
19. Meng Q., Chen B., Xu Y., et al. A machine learning model for early candidemia prediction in the intensive care unit: Clinical application. *PLoS One.* 2024; 19 (9): e0309748. doi:10.1371/journal.pone.0309748
20. Mayer L.M., Strich J.R., Kadri S.S., et al. Machine learning in infectious disease for risk factor identification and

hypothesis generation: proof of concept using invasive candidiasis. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9 (8): ofac401. doi:10.1093/ofid/ofac401

21. *Zhang K., Zhao G., Liu Y., et al.* Clinic, CT radiomics, and deep learning combined model for the prediction of invasive pulmonary aspergillosis. *BMC Med Imaging.* 2024; 24 (1): 264. doi:10.1186/s12880-024-01442-x
22. *Li Y., Wu Y., Gao Y., et al.* Machine-learning based prediction of prognostic risk factors in patients with invasive candidiasis infection and bacterial bloodstream infection: a singled centered retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2022; 22 (1): 150. doi:10.1186/s12879-022-07125-8
23. *Giger M.L.* Machine learning in medical imaging. *J. Am. Coll. Radiol.* 2018; 15 (3 Pt B): 512-520. doi:10.1016/j.jacr.2017.12.028
24. *Khan K., Awang S., Talab M., Kahtan H.* A comprehensive review of machine learning and deep learning techniques for intraclass variability breast cancer recognition. *Franklin Open.* 2025; 11: 100296. doi:10.1016/j.fraope.2025.100296
25. *Abhisheka B., Biswas S.K., Purkayastha B.* A comprehensive review on breast cancer detection, classification and segmentation using deep learning. *Arch. Computat. Methods Eng.* 2023; 30: 5023-5052. doi.org/10.1007/s11831-023-09968-z
26. *Javed R., Abbas T., Khan A.H., et al.* Deep learning for lungs cancer detection: a review. *Artif. Intell. Rev.* 2024; 57: 197. doi.org/10.1007/s10462-024-10807-1
27. *Zbrzezny A.M., Krzywicki T.* Artificial intelligence in dermatology: a review of methods, clinical applications, and perspectives. *Applied Sciences.* 2025; 15 (14): 7856. doi.org/10.3390/app15147856
28. *Fatima S., Akram M.U., Mohammad S., et al.* Deep learning in dermatopathology: applications for skin disease diagnosis and classification. *Discov. Appl. Sci.* 2025; 7: 1006. doi.org/10.1007/s42452-025-07138-3
29. *Giacobbe D.R., Marelli C., Mora S., et al.* Prediction of candidemia with machine learning techniques: state of the art. *Future Microbiol.* 2024; 19 (10): 931-940. doi:10.2217/fmb-2023-0269
30. *Verma A., Rathi B.* Machine learning based predictive model and systems-level network of host-microbe interactions in post-COVID-19 mucormycosis. *Microb. Pathog.* 2022; 162: 105324. doi:10.1016/j.micpath.2021.105324
31. *Wei Z., Wang S., Wang Z., et al.* Development and multi-center validation of machine learning model for early detection of fungal keratitis. *EBioMedicine.* 2023; 88: 104438. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104438
32. *Essalat M., Abolhosseini M., Le T.H., et al.* Interpretable deep learning for diagnosis of fungal and acanthamoeba keratitis using in vivo confocal microscopy images. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 8953. doi:10.1038/s41598-023-35085-9
33. *Giacobbe D.R., Marelli C., Mora S., et al.* Early diagnosis of candidemia with explainable machine learning on automatically extracted laboratory and microbiological data: results of the AUTO-CAND project. *Ann. Med.* 2023; 55 (2): 2285454. doi:10.1080/07853890.2023.2285454
34. *Liu T., Zhang Z.H., Zhou Q.H., et al.* MI-DenseCFNet: deep learning-based multimodal diagnosis models for *Aureus* and *Aspergillus* pneumonia. *Eur. Radiol.* 2024; 34 (8): 5066-5076. doi:10.1007/s00330-023-10578-3
35. *Wang X., Lu Y., Sun C., et al.* Development and validation of a machine learning-based diagnostic model for identifying nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis in suspected patients: a multicenter cohort study. *Microbiol Spectr.* 2025; 13 (7): e0060725. doi:10.1128/spectrum.00607-25

Поступила в редакцию журнала 15.10.25

Принята к печати 04.12.25



Для цитирования: Шевяков М.А., Горохова И.В., Лыкова Т.А. Эндоскопическая диагностика кандидоза пищевода. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 15-19. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-15-19

For citation: Shevyakov M.A., Gorokhova I.V., Lykova T.A. Endoscopic diagnosis of esophageal candidiasis. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 15-19. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-15-19

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА КАНДИДОЗА ПИЩЕВОДА

**¹Шевяков М.А. (профессор)*, ²Горохова И.В.
(врач-эндоскопист), ²Лыкова Т.А. (главный врач)**

^¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова (кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии); ^²ООО «Клиника Современной Медицины», Иваново, Россия

Кандидоз пищевода – наиболее распространенный вариант инфекционного эзофагита. В зоне риска пациенты с ослабленным иммунитетом, обусловленным заболеваниями, лекарственными препаратами, а также нарушениями моторики пищевода. При эндоскопическом исследовании наблюдаются белые бляшечные поражения слизистой оболочки, не смываемые водой. Морфологическим критерием диагноза кандидозного эзофагита является выявление псевдомицелия микромицетов. Терапия проводится системными противогрибковыми препаратами, обычно флюконазолом. Если возбудитель кандидоза чувствителен к флюконазолу, слизистая оболочка пищевода будет очищена от налетов уже к 3-4 дню лечения.

Ключевые слова: кандидоз пищевода, *Candida albicans*, эндоскопия, псевдомицелий, флюконазол

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF ESOPHAGEAL CANDIDIASIS

**¹Shevyakov M.A. (professor), ²Gorokhova I.V.
(endoscopist), ²Lykova T.A. (chief physician)**

^¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology); ^²LLC "Clinic of Modern Medicine", Ivanovo, Russia

Candidiasis of the esophagus is the most common variant of infectious esophagitis. Patients with weakened immunity due to diseases, medications, and esophageal motility disorders are at risk. Endoscopic examination reveals white plaque-like lesions on the mucous membrane that do not wash off with water. The morphological criterion for the diagnosis of candidal esophagitis is the detection of pseudomycelium of micromycetes. Treatment is provided with systemic antifungal drugs, usually with fluconazole. If the causative agent of candidiasis is sensitive to fluconazole, the esophageal mucosa will be cleared of deposits by the third or fourth day of treatment.

Key words: esophageal candidiasis, *Candida albicans*, endoscopy, pseudomycelium, fluconazole

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопическое исследования является ключевым методом диагностики кандидоза пищевода, а также оценки эффективности его лечения. Без эндоскопии невозможно получение биоматериалов слизистой оболочки пищевода для микроскопического и культурального лабораторных исследований. Кроме того, регулярные эндоскопические исследования – главный метод контроля пациентов с рецидивирующим течением кандидоза пищевода.

Характерным для кандидоза пищевода является картина псевдомембранныго эзофагита – обнаружение вместе с гиперемией, отеком, ранимостью слизистой оболочки рыхлых налетов белого цвета, легко снимаемых инструментом. Внешнее сходство сливных налетов с молоком или отдельных налетов с крупинками творога послужило основанием для принятого ранее названия кандидоза пищевода – «молочница». Впрочем, сочетание кандидоза с билиарным

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

гастроэзофагеальным рефлюксом способствует желтоватой окраске налетов, а выраженная контактная кровоточивость в ряде случаев определяет их зелено-вато-серый цвет. Характер налетов и их локализация при кандидозе очень разнообразны [1].

Заслуживает особого напоминания, что только по эндоскопическим признакам однозначно диагноз кандидоза пищевода установить нельзя. Схожие по виду налеты можно увидеть, например, при эозино-фильном эзофагите, рефлюкском эзофагите, красном плоском лишае пищевода и при других состояниях. Таким образом, диагностировать микотическое поражение пищевода без лабораторного подтверждения неприемлемо.

Традиционно полученные при эндоскопии мазки-отпечатки биоптатов слизистой оболочки пищевода или браш-мазки окрашиваются по Романовскому-Гимза. В дальнейшем обнаружение нитевидной структуры микромицетов, так называемого «псевдомицелия», служит основанием для подтверждения диагноза кандидоза пищевода (Рис.1.) [2].



Рис. 1. Псевдомицелий микромицетов рода *Candida*. Ув +400, окраска по Романовскому-Гимза.

Биоптаты слизистой оболочки пищевода используют для культуральных микологических исследований: получение роста колоний на среде Сабуро дает возможность определить наличие микромицетов в биоптате, но, что немаловажно, не позволяет дифференцировать транзиторное кандидоносительство на поверхности слизистой оболочки от собственно кандидоза, то есть инвазии микромицетов в ткани пищевода.

При обнаружении псевдомицелия микромицета при микроскопии мазков с пищевода можно подтвердить диагноз кандидоза и приступить к лечению. Препаратором выбора в настоящее время по-прежнему является флуконазол в дозе от 3 до 6 мг на кг массы пациента в течение 2-3 недель. В большинстве случаев пациенты излечиваются, что сопровождается нормализацией эндоскопической картины пищевода и отсутствием лабораторных признаков заболевания.

Однако если возбудитель мало чувствителен или не чувствителен к флуконазолу, при контрольном эндоскопическом и/или лабораторном исследовании признаки заболевания сохраняются. В таком случае врач должен предпринять дополнительные усилия для определения вида микромицета и его чувствительности к другим антимикотикам. К сожалению, в последние годы мы наблюдаем тенденцию к уменьшению частоты кандидоза слизистых оболочек, вызванного «привычным» возбудителем – *Candida albicans*, чувствительным к флуконазолу. С тревожной скоростью увеличивается количество случаев кандидоза, обусловленного родственными дрожжами, такими как *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Nakaseomyces glabratus* (*C. glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*), *Candidozyma auris*. Не-*albicans* виды микромицетов часто низко чувствительны к ряду антимикотиков [3].

Для лечения кандидоза пищевода необходима системная антифунгальная терапия. Препаратором выбора является пероральный флуконазол: для взрослых – в дозе 200-400 мг (рекомендуемый расчет дозы – 3-6 мг/кг) ежедневно в течение 14-21 дня (настоятельная рекомендация; доказательства высокого качества). Пациентам, у которых по ряду причин невозможен пероральный прием (одинофагия, интубация), назначают флуконазол внутривенно в дозе 400 мг (до 6 мг/кг) в сутки или внутривенно вводят эхинокандиновый антимикотик (микаfungин – 150 мг в сут., каспоfungин – 70-50 мг в сут. или анидулаfungин – 200 мг в сут.). Менее предпочтительной альтернативой для тех, кто не переносит пероральную терапию, является дезоксихолат амфотерицина В (АмВ) в дозе 0,3-0,7 мг/кг в сут. (ввиду лекарственной токсичности).

Нужно рассмотреть возможность перехода на пероральную терапию флуконазолом в дозе 200-400 мг (3-6 мг/кг) в сут., как только больной сможет перенести пероральный прием [4-6].

Важно знать, что неабсорбируемые антифунгальные средства (натамицин, нистатин и прочие) неэффективны. Применение флуконазола результативно у 80-98% пациентов с кандидозным эзофагитом (КЭ) [3].

Причиной неэффективности лечения флуконазолом может быть, во-первых, тяжелый иммунодефицит, во-вторых, резистентность возбудителя КЭ к флуконазолу [7]. Корректное определение чувствительности возбудителя кандидоза к антимикотическим препаратам представляет собою сложную задачу, требующую современного оборудования и профессионально подготовленного персонала лаборатории. Стандартным методом определения чувствительности на сегодняшний день является метод микроразведений в жидких питательных средах (согласно протоколу CLSI M27-A3). Результаты такого

исследования существенно облегчают задачу индивидуального подбора лечения, однако не всегда доступны в рутинной практике.

В случае неуспеха стартовой терапии флуконазолом при отсутствии возможности точно определить чувствительность возбудителя КЭ рекомендовано [4]:

1. Применение раствора итраконазола – 200 мг в день, вориконазола – 200 мг (3 мг/кг) два раза в сутки внутривенно или перорально в течение 14-21 дня (настоятельная рекомендация; доказательства высокого качества). Необходимо помнить, что капсулы итраконазола значительно менее эффективны, чем раствор, и быть готовым к перекрестной резистентности ко всем азоловым антимикотикам.

2. Альтернативным способом лечения при флуконазол-резистентном КЭ является назначение эхинокандинового антимикотического средства: микафунгина – 150 мг в сут. или каспофунгина – 70 мг стартовой дозы, затем – 50 мг в сут.; или анидулафунгина – 200 мг в сут. в течение 14-21 дней; или дезоксихолата АмБ – 0,3-0,7 мг/кг, 21 день, однако применение последнего сопряжено со значительным риском нефро- и гепатотоксичности.

3. Кроме того, при рефрактерном к флуконазолу заболевании можно назначить суспензию позаконазола – 400 мг два раза в сут. или таблетки с пролонгированным высвобождением – 300 мг один раз в сут. курсом 14-21 день.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учетом указанных особенностей заболевания, согласно принятому в микологической клинике НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" правилу, для контроля излеченности требуется эндоскопическое исследование непосредственно после окончания терапии, с обязательным получением биоматериалов слизистой оболочки для микологического исследования (микроскопия + посев).

Часть пациентов заболевают кандидозом пищевода из-за серьезного иммунного дефекта, вызванного, например, СПИДом, онкологическим заболеванием, циррозом печени, ятрогенным фактором. Для этой категории пациентов характерны рецидивы заболевания. Опыт практической работы в клинике НИИ медицинской микологии СЗГМУ показывает, что для контроля за рецидивами кандидоза необходимо выполнить эндоскопию в срок 6-8 месяцев после успешного курса лечения с обязательным получением биоматериалов слизистой оболочки для микологического исследования.

Таким образом, обычно повторное эндоскопическое исследование предпринимают после окончания курса терапии, то есть в срок 2-3 недель от ее начала.

Однако для нашей статьи мы выбрали два случая, когда в виде исключения повторная эндоскопия была сделана гораздо раньше, то есть через 3 дня после начала лечения. Для обоих случаев было характерно выраженное микотическое поражение пищевода (тотальные массивные налеты, препятствующие детальному осмотру слизистой оболочки) и диагностика важных признаков других заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Приводим собственные клинические наблюдения.

Наблюдение 1. Пациентка, 59 лет, с хроническим заболеванием печени в стадии цирроза. На эндофото (Рис. 2) хорошо видно тотальное тяжелое кандидозное поражение пищевода, препятствующее осмотру собственно слизистой оболочки и выявлению возможного расширения вен пищевода. Диагноз микотического поражения подтверждён лабораторно, назначен флуконазол. На втором эндофото (Рис. 3) наблюдается полное очищение слизистой оболочки от налетов уже на 4 день применения флуконазола в суточной дозе 150 мг.

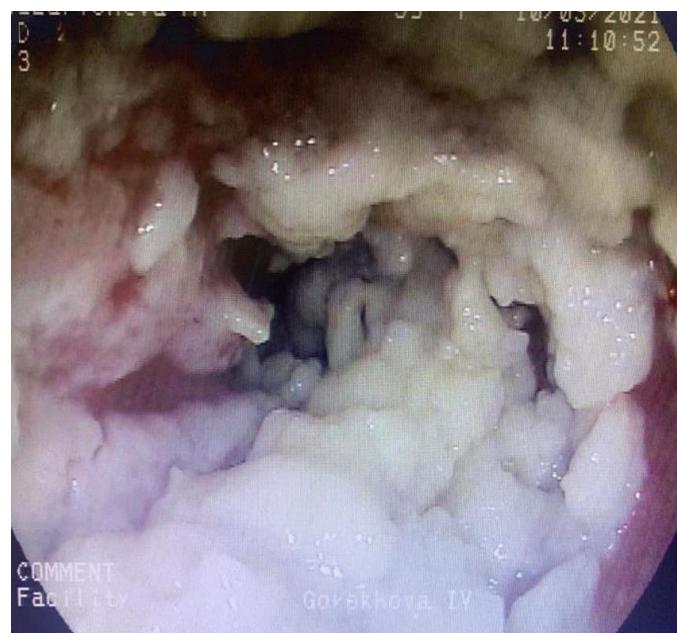


Рис. 2. Тотальный выраженный фибринозный эзофагит у пациентки с циррозом печени.



COMMENT

Рис. 3. Полное очищение слизистой оболочки после применения флуконазола, исследование выполнено на 4-й день лечения.

Наблюдение 2. Мужчина, 47 лет, с жалобами на однодисфагию, возникшую после курса антибиотикотерапии по поводу острой респираторной инфекции. При эндоскопии определяется картина тяжёлого тотального фибринозного эзофагита и выраженные болевые ощущения, препятствующие детальному осмотру слизистой оболочки (Рис. 4, 5).



Рис. 4. Тотальный фибринозный эзофагит верхней трети пищевода (кандидоз пищевода).



Рис. 5. Тотальный фибринозный эзофагит средней трети пищевода (кандидоз пищевода).

Диагноз кандидоза пищевода подтверждён лабораторно, назначен флуконазол в стартовой дозе 300 мг в первый день, затем – 150 мг ежедневно. С целью более полного осмотра слизистой оболочки пищевода и исключения возможного новообразования пищевода повторное эндоскопическое исследование проведено на 4-й день от начала терапии флуконазолом. При повторном осмотре отмечено полное очищение слизистой оболочки (Рис. 6, 7).



Рис. 6. Полное очищение верхней трети пищевода от налётов, 4-й день лечения флуконазолом.



Рис. 7. Полное очищение средней трети пищевода от налётов, 4-й день лечения флуконазолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают наши наблюдения, флуконазол по-прежнему остаётся одним из самых эффективных

препараторов для лечения кандидоза пищевода. В случаях, обусловленных чувствительным к флуконазолу возбудителем кандидоза, эндоскопические исследования демонстрируют полное очищение слизистой оболочки пищевода уже к 3-4 дню применения флуконазола. Однако, за исключением особых случаев, контроль на этих сроках обычно не осуществляют, дожидаясь полного окончания рекомендуемого курса антимикотической терапии (2-3 недели).

Для контроля излеченности необходимо проведение эндоскопии непосредственно после окончания терапии с обязательным получением биоматериалов слизистой оболочки для микологического исследования (микроскопия + посев). В случае сохраняющихся признаков эзофагита и/или обнаружения псевдомицелия при микроскопии мазков со слизистой оболочки требуются дополнительные исследования с целью определения вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

Для контроля за рецидивами кандидоза следует проводить эндоскопию в срок 6-8 месяцев (после успешного лечения) с обязательным получением биоматериалов слизистой оболочки для микологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевяков М.А., Бордин Д.С. Практические аспекты диагностики и лечения кандидозного эзофагита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 60-63. [Shevyakov M.A., Bordin D.S. Practical aspects of diagnosis and treatment of candidal esophagitis. Effective pharmacotherapy. 2022; 18 (42): 60-63. (In Russ.)]. doi:10.33978/2307-3586-2022-18-42-60-63
2. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Рауш Е.Р., Доршакова Е.В. Рациональная научно-практическая терминология патогенных и условно-патогенных грибов и вызываемых ими заболеваний. Учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. [Elinov N.P., Vasilyeva N.V., Raush E.R., Dorshakova E.V. Rational scientific and practical terminology of pathogenic and conditionally pathogenic fungi and diseases caused by them. The training manual. St. Petersburg: NWSMU named after I.I. Mechnikov, 2014. (In Russ.)].
3. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. – М.: Фармtek, 2017; 272 с. [Klimko N.N. Mycoses: diagnosis and treatment. A guide for doctors. 3rd ed. revision. and add. – M.: Pharmtek, 2017; 272 p. (In Russ.)].
4. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2016; 62 (4): e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933
5. Mimidis K, Papadopoulos V, Margaritis V, et al. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with *Candida* oesophagitis: are they always present? Int. J. Clin. Pract. 2005; 59 (2): 210-3. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00249.x
6. Mohamed A.A., Lu X.L., Mounmin F.A. Diagnosis and treatment of esophageal candidiasis: current updates. Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 2019: 3585136. doi: 10.1155/2019/3585136
7. Шевяков М.А., Кулакова С.М., Снытко М.М. и др. Рецидивирующий кандидоз пищевода, резистентный к флуконазолу, осложненный стриктурой, у пациентки с идиопатической иммунной дисфункцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; (4): 152-157. [Shevyakov M.A., Kulakova S.M., Snytko M.M., et al. Recurrent esophageal candidiasis resistant to fluconazole, complicated by stricture, in a patient with idiopathic immune dysfunction. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023; (4): 152-157. (In Russ.)]. doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-152-157

Поступила в редакцию журнала 12.10.25

Принята к печати 13.11.25



Для цитирования: Мелёхина Ю.Э., Леонова О.Н., Иванов Е.А., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Васильева Н.В. Криптококковый менингоэнцефалит при впервые выявленной ВИЧ-инфекцией: клиническое наблюдение, анализ данных регистра. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 20-27. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-20-27

For citation: Melekhina J.E., Leonova O.N., Ivanov E.A., Bogomolova T.S., Ignatyeva S.M., Vasilyeva N.V. Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with newly diagnosed HIV infection: a case report, registry analysis. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 20-27. (In Russ). doi:10.24412/1999-6780-2025-4-20-27

КРИПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГО-ЭНЦЕФАЛИТ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА

1Мелёхина Ю.Э. (доцент)*, 2,3Леонова О.Н. (профессор, руководитель поликлинической службы), 2,3Иванов Е.А. (ассистент, врач-инфекционист), 1Богомолова Т.С. (зав. лаб.), 1Игнатьева С.М. (в.н.с.), 1Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой)

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; ³Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Криптококкоз – тяжёлая оппортунистическая инфекция, вызываемая *Cryptococcus spp.* и возникающая преимущественно у пациентов с Т-клеточным иммунодефицитом. Основными факторами риска являются: синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), CD4+ идиопатическая лимфоцитопения, применение глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, трансплантация органов и тканей, саркоидоз, коллагенозы и гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, лимфома, хронический лимфолейкоз и пр.). Криптококковый менингоэнцефалит (КМЭ) продолжает оставаться одной из основных причин заболеваемости и смертности у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), особенно в странах с ограниченными ресурсами, а также в группах населения с недостаточным скринингом и поздним выявлением ВИЧ.

В статье представлен клинический случай криптококкового менингоэнцефалита у пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, а также ретроспективный анализ 42 историй болезни пациентов с верифицированным криптококковым менингитом, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в период 2022-2024 гг.

Ключевые слова: *Cryptococcus neoformans*, генерализованная криптококковая инфекция, криптококковый менингоэнцефалит, ВИЧ-инфекция, противогрибковая терапия

* Контактное лицо: Мелехина Юлия Эммануиловна,
e-mail: melekhina_y@mail.ru

CRYPTOCOCCAL MENINGO-ENCEPHALITIS IN A PATIENT WITH NEWLY DIAGNOSED HIV INFECTION: A CASE REPORT, REGISTRY ANALYSIS

**¹Melekhina J.E. (associate professor),
^{2,3}Leonova O.N. (professor, head of the polyclinic service), ^{2,3}Ivanov E.A. (assistant, infectiologist), ¹Bogomolova T.S. (head of the laboratory), ¹Ignatyeva S.M. (leading scientific researcher), ¹Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the department)**

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ²St. Petersburg State Pediatric Medical University; ³Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg, Russia

*Cryptococcosis is an opportunistic infection caused by *Cryptococcus spp.* and occurring predominantly in patients with T-cell immunodeficiency. The main risk factors are acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), long-term use of glucocorticosteroids and immunosuppressants, organ and tissue transplantation, sarcoidosis, collagenoses and hemoblastoses (acute lymphoblastic leukemia, lymphoma, chronic lymphocytic leukemia). Cryptococcal meningoencephalitis (CME) remains a leading cause of morbidity and mortality in people with human immunodeficiency virus (HIV), particularly in resource-limited settings and in populations with inadequate HIV screening and late diagnosis.*

This article describes a clinical case of cryptococcal meningoencephalitis in a patient with newly diagnosed HIV infection, and provides a retrospective analysis of 35 medical records from patients with confirmed cryptococcal meningitis hospitalized at the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital between 2022 and 2024.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, generalized cryptococcosis, cryptococcal meningoencephalitis, HIV infection, antifungal therapy

ВВЕДЕНИЕ

Распространение в Российской Федерации хронических инфекционных заболеваний наносит существенный урон демографическому, социальному и экономическому развитию страны. Высокая социальная значимость таких заболеваний, как ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты В и С и др., определяется их значительной распространенностю среди населения и серьезными социально-экономическими последствиями, к которым относятся увеличение смертности и инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста, а также снижение рождаемости, численности работоспособного населения, ожидаемой продолжительности жизни граждан [1].

По состоянию на 31 декабря 2024 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 1 215 145 граждан с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции [2]. За тот же год в стране было зафиксировано 51 984 новых случаев, а в Санкт-Петербурге, по данным информационного бюллетеня, ВИЧ-инфекция выявлена у 2 172 человек [2]. Широкое внедрение эффективной комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) привело к значительному снижению заболеваемости оппортунистическими инфекциями у этой когорты больных [3, 4]. Однако инвазивные микозы, в частности криптококкоз центральной нервной системы (ЦНС), продолжают оставаться серьезной клинической и диагностической проблемой, приводящей к высокой летальности среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [3-7]. Криптококковый менингит (КМ) – одна из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно в странах с ограниченными ресурсами, а также среди групп населения с недостаточным скринингом и поздним выявлением ВИЧ [3, 5]. Глобальное бремя КМ в 2024 г. во всем мире оценивается в 194 000 случаев, а смертность составляет приблизительно 147 000 (75,8%) [3]. У ВИЧ-инфицированных пациентов ежегодно регистрируют 152 000 новых случаев КМ, что приводит к 112 000 летальных исходов [7, 8]. Во всем мире КМ является причиной 19% смертей, связанных со СПИД, что делает его вторым по значимости оппортунистическим заболеванием после туберкулеза у ЛЖВ [7-10].

Цель исследования: провести анализ данных пациентов с криптококковым менингоэнцефалитом при ВИЧ-инфекции и привлечь дополнительное внимание врачей к данной когорте больных для своевременной диагностики и терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Провели ретроспективный анализ 42 историй болезни пациентов с верифицированным криптококковым менингитом, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу (КИБ) им. С.П. Боткина в 2022-2024 гг.; публикаций Минздрава РФ и официальных статистических и клинических источников. Представлен клинический случай КМ у пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. Для постановки диагноза криптококкоза использовали критерии EORTC/MSGERC (European Organization for Research and Treatment of Cancer Mycoses Study Group criteria, 2020 г.). Микологическую диагностику криптококкоза осуществляли прямой микроскопией СМЖ в «тушевом препарате». Для получения культуры гриба и идентификации возбудителя проводили посев СМЖ на агар Сабуро. Положительные по результатам микологических исследований образцы СМЖ исследовали на наличие полисахаридного антигена криптококка (глюкуроноксиломаннана) с помощью тест-системы «Pastorex Crypto Plus» (Bio-Rad Laboratories). Кроме того, определяли криптококковый антиген в сыворотке крови больных. Результаты теста «Pastorex Crypto Plus» считали положительными при наличии агглютинации в 2-х последовательных биологических образцах больных. Оценивали чувствительность и специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов теста для исследуемых биологических субстратов.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 26 лет, в ноябре 2024 г. был госпитализирован с жалобами на повышение температуры тела до 38,5 °C, слабость, головную боль, боли в затылочной области и шее, ограничение движений в шейном отделе позвоночника. Из анамнеза заболевания известно, что четыре дня назад почувствовал слабость и головную боль, за медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал жаропонижающие средства с кратковременным клиническим эффектом.

Из анамнеза жизни выясено, что из перенесенных ранее заболеваний пациент отмечал респираторные заболевания, амбулаторно не обследовался. За последние 6 месяцев за пределы Российской Федерации не выезжал, контакта с инфекционными больными не было. При опросе отрицал наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов, туберкулеза и употребления психоактивных веществ, в т.ч. парентерального.

При объективном осмотре: общее состояние тяжелое. Конституция нормостеническая, рост – 176 см, вес – 60 кг. Сознание спутанное, контакт ограничен. Температура тела – 38,5 °C. В приёмном отделении был выставлен диагноз: Острая респираторная вирусная инфекция. Менингизм? Начата симптоматическая, дезинтоксикационная, противовирусная, антибактериальная терапия, проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования.

При обследовании в клиническом анализе крови:

гемоглобин – 136 г/л, эритроциты – $4,57 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $6,2 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – $5,4 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы – $0 \cdot 10^9$ /л, моноциты – $0,4 \cdot 10^9$ /л, базофилы – $0 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты – $1,1 \cdot 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови наблюдали повышение С-реактивного белка до 8,5 мг/л, клинический анализ мочи – без патологии. Проведен экспресс-тест на ВИЧ-инфекцию – результат положительный, реакции методами иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВИЧ – положительные. Вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ – 501187 копий/мл. Обнаружили антитела ENV (Gp160, GP41), GAG (P24). При иммунологическом обследовании отмечали выраженное снижение CD3+CD4+ клеток до 9 кл/мкл.

Установлен диагноз: ВИЧ-инфекция 4B стадия, впервые выявленная, прогрессирование без антиретровирусной терапии (АРТ). Учитывая сохраняющиеся головные боли, проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга (ГМ). КТ-признаков патологии вещества, оболочек головного мозга не обнаружено. Пациент был осмотрен неврологом и выполнена люмбальная пункция. Получена бесцветная прозрачная спинномозговая жидкость (СМЖ) под повышенным до 240 мм вод. ст. давлением.

При исследовании СМЖ: глюкоза – 2,33 ммоль/л, цитоз – 20 кл/мкл, белок – 1,6 г/л, ВН ВИЧ – 5658 копий/мл. Результат теста «*Crypto-Plus*» из СМЖ – положительный. При микроскопии выявлены измененные дрожжевые клетки с капсулой, при посеве – рост *Cryptococcus neoformans*.

ПЦР тесты СМЖ на цитомегаловирус, микобактерии туберкулеза и токсоплазму – отрицательные.

На основании данных КТ головного мозга, положительного теста «*Crypto-Plus*» в СМЖ, положительного результата при посеве и микроскопии СМЖ был установлен диагноз: криптококковый менингит. ВИЧ-инфекция, 4B стадия, впервые выявленная, прогрессирование без антиретровирусной терапии.

Провели терапию амфотерицином В дезоксихолатом (50 мг/сут.) в сочетании с флуконазолом (400 мг/сут.) в течение недели, что сопровождалось рецессом лихорадки. В связи с повышением уровня креатинина до 254 мкмоль/л амфотерицин В был отменён, а доза флуконазола увеличена до 1200 мг/сут. На фоне лечения появились эпизоды выраженной внутричерепной гипертензии с тошнотой, рвотой, выраженной головной болью. Выполнили терапевтические люмбальные пункции с целью снижения внутричерепного давления. Тем не менее в динамике развился судорожный синдром (до 5-7 тонико-клонических приступов/сут.), купированный карbamазепином (600 мг/сут.). В дальнейшем пациент был переведен на итраконазол (400 мг/сут.). На фоне антифунгальной терапии полная санация ликвора не зарегистрирована.

Через 7 недель от начала приема противогрибо-

вых препаратов начат старт высокоактивной антиретровирусной терапии: фиксированная комбинация – абакавир (600 мг), ламивудин (300 мг), долутегравир (50 мг x 1 раз/сут.).

На фоне антимикотической терапии и АРТ достигнуто снижение ВН ВИЧ в крови (509 копий/мл) и незначительное увеличение CD4+ клеток (2% – 12 кл/мкл).

На серии МРТ ГМ, проводимых в динамике на фоне лечения, выявлено формирование множественных криптококком диаметром 6-18 мм в таламусе, базальных ядрах и обеих мозжечковых гемисферах с перифокальным отёком (Рис 1.).

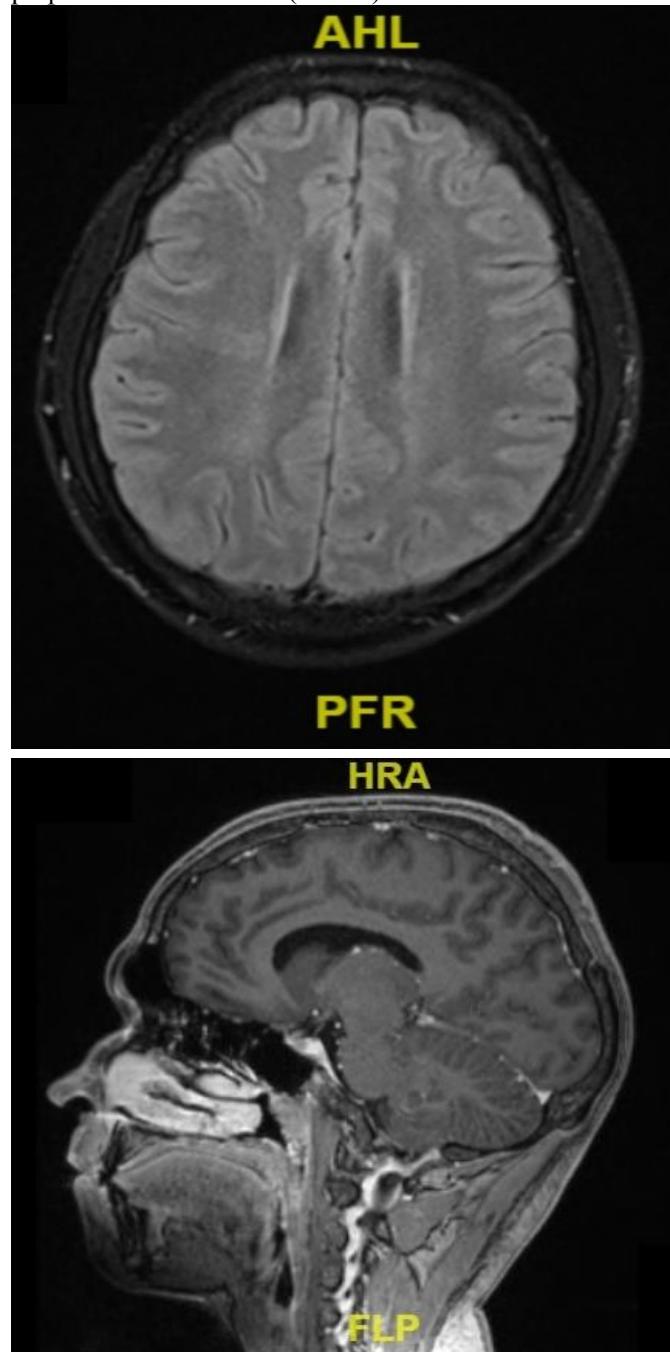


Рис.1 Пациент Р., 26 лет, МРТ головного мозга, январь 2025 г.

Таким образом, установлен диагноз: криптококковый менингоэнцефалит; криптококкомы головного мозга. ВИЧ-инфекция, 4B стадия, впервые выявленная, прогрессирование без антиретровирусной терапии.

Несмотря на комплексную терапию, у больного нарастал неврологический дефицит в виде нарушений двигательных и чувствительных расстройств. Тетрапарез: до 4 баллов – в верхних конечностях, до 3 баллов – проксимально и до 1 балла – дистально в нижних конечностях. Коленные рефлексы снижены, ахилловы не вызываются, патологических стопных знаков нет. Гипоэстезия по типу «носков» в нижних конечностях. Дизметрия. Вестибулярные нарушения. Нарушения функции тазовых органов по центральному типу.

17.04.25 г. у пациента отмечено резкое ухудшение, которое привело к глубокому угнетению сознания до комы, брадикардии, АД не определялось, при осмотре выявили дилатацию зрачков без реакции на свет и нарушение дыхания. Реанимационные мероприятия были неэффективны; зарегистрирована биологическая смерть вследствие отёка головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Провели ретроспективный анализ 42 историй болезни пациентов с криптококкозом ЦНС, проходивших лечение в КИБ им. С.П. Боткина с 2022 по 2024 гг.; среди них: мужчин – 24 (56%), женщин – 14 (44%), возраст – от 18 до 67 лет (медиана – 44 [28;55] года). У 13 человек (31%) ВИЧ-инфекция была выявлена впервые в период госпитализации, тогда как у 29 (69%) – диагноз был установлен ранее. Путь заражения: парентеральный – 7 (16%), половой – 35 (84%).

Состояние на момент госпитализации в КИБ им. С.П. Боткина у 38 (90%) пациентов было средней тяжести, у 4 (10%) – тяжёлое.

Уровень вирусной нагрузки в крови при поступлении варьировал от 127 до 1995816 копий/мл, медиана – 909000 [152294;1396234]. При иммунологическом обследовании отмечали выраженное снижение CD3+CD4+ клеток до 21 [16; 62] кл/мкл.

В группе лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией большинство 8 чел., (62%) были мужчинами, средний возраст – 42 года (от 27 до 59 лет). Средняя вирусная нагрузка в крови достигала 1150000 [780368; 1268420] копий/мл, а средний уровень CD3+CD4+ лимфоцитов – 14 [10; 24] кл/мкл, что отражает крайне глубокий иммунодефицит на период постановки диагноза.

Все пациенты на момент госпитализации в стационаре не получали антиретровирусную терапию. АРТ была начата в стационаре у 20 пациентов (48%), возобновлена – у 12 (28%), в то время как у 10 (24%) – терапия не была начата в связи с кратковременностью госпитализации.

Положительный результат теста «*Pastorex Cryptoplus*

» на криптококковый антиген в СМЖ был получен у всех больных (100%). При микологическом исследовании в ликворе выявляли дрожжеподобные грибы с толстой полисахаридной капсулой (криптококки) – 100%, в то же время культуральный рост *Cryptococcus* spp. наблюдали всего у 19 (45%) человек.

Из сопутствующей патологии наиболее распространенным был гепатит С – у 18 пациентов (43%); гипертоническая болезнь – у 7 (16%) и хронический панкреатит – у 5 (12%).

Для лечения КМЭ преимущественно использовали флуконазол (800-1200 мг/сут.) – 82%, реже – другие антимикотические препараты: амфотерицин В дезоксихолат (0,7-1 мг/кг/сут.) – 14%, вориконазол (800-400 мг/сут.) – 4%, итраконазол (400 мг/сут.) – 2%. У 19 % пациентов использовали комбинированную антимикотическую терапию (амфотерицин В дезоксихолат + флуконазол). Продолжительность антимикотической терапии составила от 12 до 84 дней (медиана – 28 дней). Общая 12-недельная выживаемость составляла 48%.

Средняя продолжительность госпитализации составила $56,7 \pm 12,8$ койко-дней. Повторно потребовалась госпитализация 16% больных. Летальность за трёхлетний период составила 9,5%.

Средняя продолжительность госпитализации у пациентов с впервые выявленной ВИЧ инфекцией составила $61,2 \pm 10,2$, койко-дня, а летальность достигла 25%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Криптококковый менингоэнцефалит – наиболее часто встречающаяся и тяжело протекающая форма заболевания при ВИЧ-инфекции, смертность от которой достигает 100% без лечения и 24%- 47% при проведении терапии [3, 5, 11, 12]. С другой стороны, в странах с ограниченными ресурсами смертность за 10 недель возрастает до 70% из-за поздней диагностики, отсутствия доступа к лекарствам, манометрам и оптимальному мониторингу состояния пациента [5, 12, 13]. Во всем мире КМЭ является основной причиной заболеваний у пациентов с ВИЧ/СПИД и ежегодно уносит жизни по меньшей мере 110 000 человек в год [3, 12]. У иммунокомпетентных лиц инфекция может быть субклинической, а диагноз нередко устанавливают посмертно [12-14].

C. neoformans – основной возбудитель менингоэнцефалита у иммунокомпрометированных пациентов и один из основных грибковых патогенов [5]. Естественным его резервуаром являются птицы, с пометом которых возбудитель попадает во внешнюю среду [5, 10]. Инфицирование происходит при вдыхании микромицетов с воздухом [5, 14]. Обычно поражение ЦНС возникает в результате гематогенной диссеминации из первичного очага, которым являются лёгкие [5, 10]. Основные клинические признаки и симптомы включают головную боль, лихорадку,

нарушение сознания, потерю памяти, спутанность сознания, признаки раздражения мозговых оболочек, тошноту и рвоту, судороги, нарушение зрения и слуха, а также кому [5, 10, 15]. Иногда клинические признаки поражения ЦНС могут быть слабовыраженными, поэтому при отсутствии неврологической симптоматики у пациента с положительным результатом теста на криптококковый антиген в сыворотке крови не исключают КМЭ [7, 15]. У большинства больных КМЭ (75%) наблюдают повышенное внутричерепное давление [15-18], что приводит к когнитивным нарушениям, неврологическому дефициту и повышенной смертности [18, 19]. Продолжительность пребывания в стационаре пациентов с инфекцией, вызванной *C. neoformans* в среднем составляет 18-39 дней [19-21]. Число дней госпитализации зависит от многих факторов: своевременной диагностики и лечения, приверженности пациента соблюдать рекомендации, возможностей локальной лаборатории и осведомленности медицинского персонала, а также от факторов приводящих к развитию резистентных штаммов. Устойчивость к противогрибковым препаратам изучена недостаточно или имеются только клинические данные для амфотерицина В [22, 23]. Кроме того, в настоящее время много публикаций посвящено снижению чувствительности к флуконазолу [3, 5, 23].

На сегодняшний день регистрация числа случаев криптококкоза и летальности у ВИЧ-инфицированных лиц в РФ и по г. Санкт-Петербургу не проводится. Единственными опубликованными данными остаются расчёты LIFE/GAFFI 2015 (Leading International Fungal Education/ Global Action Fund for Fungal Infections): 296 эпизодов криптококковой инфекции в год, то есть около 0,2 на 100 000 населения [13].

Представленное в статье клиническое наблюдение и ретроспективный анализ 42 случаев криптококкоза ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов в г. Санкт-Петербурге за 2022-2024 гг. показывает сохранившуюся глобальную проблему высокой летальности от инвазивных микозов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Необходимо отметить, что у врачей общей практики снижена настороженность в отношении ВИЧ-инфекции у пациентов с сохраненной социальной адаптацией, что приводит к более позднему назначению антиретровирусной терапии и профилактики оппортунистических инфекций.

Проведенный анализ подтверждает, что, несмотря на своевременную диагностику и начало лечения, схема индукционной терапии отличалась от современных международных стандартов [3, 5, 12, 14]. Согласно последним глобальным рекомендациям ECMM/ISHAM, 2024 (European Confederation of Medical Mycology/ The International Society for Human & Animal Mycology) и Всемирной организации здравоохранения, (ВОЗ, 2022), предпочтительной схемой первой линии является комбинация липосомального

амфотерицина В с флуцитозином и флуконазолом [9, 14]. В описанном нами случае из-за недоступности флуцитозина и развития нефротоксичности на фоне амфотерицина В дезоксихолата проводили монотерапию высокими дозами флуконазола, эффективность которой, как показано во многих исследованиях, уступает комбинированным схемам лечения [21, 22, 24]. Выбор схемы АРТ (абакавир/ламивудин/долутегравир) был патогенетически обоснован в соответствии с современными подходами к лечению ВИЧ-инфекции с поражением ЦНС [9, 14, 25, 26] (табл.1).

Таблица 1

Обоснование схемы АРТ

Препарат (суточная доза)	Средняя концентрация в ликворе (CCSF)	Отношение CCSF/ плазма	Кратность превышения IC ₅₀ / PA-IC ₅₀	СРЕ2-балл
Абакавир 600 мг	≈ 0,12 мкг/мл (IQR* 0,09-0,15)	0,30-0,40	> 10 × IC ₅₀ (≈ 0,01 мкг/мл)	3
Ламивудин 300 мг	0,18-0,22 мкг/мл	0,12-0,34	> 15 × IC ₅₀ (≈ 0,01 мкг/мл)	3
Долутегравир 50 мг	13-18 нг/мл (через 2-16 нед.)	0,20-0,40	> 60 × PA-IC ₅₀ (≈ 0,2 нг/мл)	3

* Межквартильный размах $^1\text{IC}_{50}$ – концентрация препарата или ингибитора, необходимая для подавления биологического процесса или реакции на 50%. PA-IC₅₀ – «protein-adjusted» IC₅₀ (учитывает связывание с белками плазмы). Расчёт от свободной фракции. Суммарный СРЕ = 9 – высокий класс CNS-эффективности.

Соблюдение рекомендованного интервала для старта АРТ через 4-6 недель после начала антивандальной терапии было направлено на минимизацию риска синдрома воспалительной иммунореабилитации и побочных реакций [4, 5, 14]. Данная схема рекомендована Минздравом РФ, ВОЗ и EACS (European AIDS Clinical Society) как предпочтительный стартовый режим первой линии, обладает высоким генетическим барьером и удобна для пациента (однократный приём) [15, 18, 23]. Отсутствуют клинически значимые взаимодействия с азольными антимикотиками и амфотерицином В. Абакавир и долутегравир не ухудшают функцию почек, что критично при нефротоксичности амфотерицина В дезоксихолата. Высокий СРЕ-индекс обеспечивает многократное превышение IC₅₀ в СМЖ, что способствует контролю ВИЧ-репликации в ЦНС. Однако, как продемонстрировало данное клиническое наблюдение, даже успешное подавление репликации ВИЧ (снижение вирусной нагрузки) и высокий СРЕ-индекс не оказали решающего влияния на санацию СМЖ от *C. neoformans* и не предотвратили прогрессирование КМЭ. Это подтверждает заключения экспертов о том, что ключевым фактором выживаемости является раннее начало эффективной комбинированной антивандальной терапии, в то время как АРТ обеспечивает

чивает долгосрочный контроль и профилактику рецидивов [5, 12, 14, 18, 23].

Формирование современных клинических рекомендаций по терапии криптококкоза началось с публикации первого руководства Американского общества инфекционных болезней (IDSA) ещё в 2000 г. под названием «Практические рекомендации по лечению криптококковой инфекции» [5, 27]. В обновленной версии 2010 г. были объединены рекомендации для разных групп риска, в которых было обосновано применение общих стратегий лечения, включая ВИЧ-инфицированных пациентов [7]. Дальнейшее формирование рекомендаций, основанных на новых доказательных данных, опубликовано в 2018 г., на основании которых обновлены материалы глобальных рекомендаций Всемирной организации здравоохранения ВОЗ [9, 17, 28]. Накопленный международный клини-

ческий опыт способствовал разработке национальных протоколов в ряде стран, включая государства Европы, Австралию, Японию и Россию [14, 15, 23, 27]. Таким образом, в 2024 г. были изданы обновленные международные клинические рекомендации, в которых обобщены данные о криптококкозе и отражён опыт из различных областей медицины. Они направлены на принятие оптимального клинического решения и изложены с учетом основных факторов риска, фоновых заболеваний, клинико-лабораторных данных, скрининга, диагностики, клинических особенностей, основных принципов лечения и профилактики с учётом ограниченного доступа к противогрибковым препаратам для ведения пациентов с криптококковой инфекцией [5, 14] (табл. 2).

Таблица 2

Основные принципы терапии криптококкоза ЦНС у ЛЖВ

Этап лечения	WHO 2022	NIH 2024	ISHAM 2024	Минздрав РФ 2024
Индукция (2 недели)	Липосомальный АмБ 3–4 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут или АмБ дезоксихолат 1,0 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут + флуконазол 1200 мг/сут	Липосомальный АмБ 3–4 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут или АмБ дезоксихолат 1,0 мг/кг + флуцитозин 100 мг/кг/сут + флуконазол 1200 мг/сут	Липосомальный АмБ 10 мг/кг однократно + флуцитозин 100 мг/кг/сут + флуконазол 1200 мг/сут	АмБ дезоксихолат 1,0 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут (при наличии) или флуконазол 1200 мг/сут
Консолидация 8 недель	Флуконазол 800 мг/сут	Флуконазол 800 мг/сут	Флуконазол 800 мг/сут	Флуконазол 800 мг/сут
Поддерживающая терапия (≥ 12 месяцев)	Флуконазол 200 мг/сут (до CD4 >200 кл/мкл ≥ 6 мес)	Флуконазол 200 мг/сут (до CD4 >200 кл/мкл ≥ 6 мес)	Флуконазол 200 мг/сут (до CD4 >200 кл/мкл ≥ 6 мес)	Флуконазол 200 мг/сут (до CD4 >200 кл/мкл ≥ 6 мес)
Старт АРТ от начала антимикотической терапии	через 4-6 недель	4-6 недель	4-6 нед	через 4-6 нед

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день КМЭ является значимой причиной смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов. В описанном нами клиническом случае, антифунгальная терапия и схема АРТ были полностью согласованы с клиническими и международными рекомендациями, однако волнообразное течение КМЭ с формированием множественных криптококком и устойчивым повышением внутричерепного

давления привели к прогрессирующему неврологическому дефициту и летальному исходу. Ключевым фактором повышения выживаемости остаётся ранняя диагностика с применением скрининга CrAg (определение антигена криптококка в СМЖ и крови) при $CD4 < 200$ кл/мкл. Улучшает выживаемость пациентов приверженность клиническим рекомендациям, что включает скрининговое обследование пациентов с ВИЧ 4 Б стадии и выше, раннее назначение антимикотической терапии и контроль основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

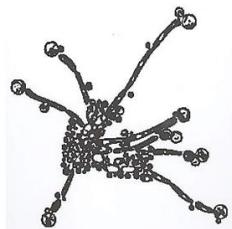
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году». [The State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2024". (In Russ.)].
- Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. Информационный бюллетень №48 «ВИЧ-инфекция». Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребназора М., 2024. [Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. Newsletter №48 "HIV infection". Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology, Rosпотребnazor, Moscow, 2024. (In Russ.)].
- Denning D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Lancet Infect Dis. 2024; S1473-3099(23)00692-8. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8

4. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Шеломов А.С. Криптококковая инфекция у больных ВИЧ-инфекцией. Вестник гематологии. 2020; XVI (3): 45-46. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Shelomov A.S. Cryptococcal infection in patients with HIV infection. Bulletin of Hematology. 2020; XVI (3): 45-46. (In Russ.)].
5. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Васильева Н.В. Криптококкоз. Новые клинические рекомендации (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (2) 12-25. [Khostelidi S.N., Melekhina J.E., Vasilyeva N.V. Cryptococcosis. New clinical guidelines (review). Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (2): 12-25. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1999-6780-2024-2-12-25
6. Материалы XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. М., 2024: 114. [Materials of the XVI Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky, Moscow, 2024: 114. (In Russ.)].
7. Rajasingham R., Govender N.P., Jordan A., et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2022; 22 (12): 1748-1755. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6
8. Rajasingham R., Smith R.M., Park B.J., et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis. 2017; 17 (8): 873-881. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8
9. World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: WHO; 2022.
10. Климко Н.Н. Микозы ЦНС при ВИЧ-инфекции. Материалы Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции. СПб., 2018. [Klimko N.N. Mycoses of the central nervous system in HIV infection. Materials of the St. Petersburg Forum on HIV Infection, St. Petersburg, 2018. (In Russ.)]. https://www.hiv-spb.ru/Forum_HIV/2018/05-10-2018/Congress/3%20Mikozы%20ЦНС%20ВИЧ.pdf
11. Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F., et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2010; 50 (3): 291-322. doi.org/10.1086/649858
12. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2024. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>
13. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. Mycoses. 2015; 58 (5): 58-62. doi: 10.1111/myc.12388
14. Chang C.C., Harrison T.S., Bicanic T.A., et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infect Dis. 2024; 24 (8): e495-e512. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4
15. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Фармtek, 2017; 272 с. [15. Klimko N.N. Mycoses: diagnosis and treatment Guidelines for doctors. 3rd ed., revised and additional M.: Pharmtek, 2017; 272 p. (In Russ.)].
16. Kagimu E., Engen N., Ssebambulidde K., et al. Therapeutic lumbar punctures in human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: should opening pressure direct management? Open Forum Infect Dis. 2022; 9 (9): ofac416. doi: 10.1093/ofid/ofac416
17. Saag M.S., Graybill R.J., Larsen R.A., et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000; 30 (4): 710-8. doi: 10.1086/313757
18. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS, crisis and the power to transform: UNAIDS Global AIDS Update 2025. Geneva: UNAIDS; 2025. URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/2025-07/2025-global-aids-update-summary_en.pdf
19. Hevey M.A., George I.A., Raval K., et al. Presentation and mortality of cryptococcal infection varies by predisposing illness: a retrospective cohort study. Am. J. Med. 2019; 132 (8): 977-983.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.026
20. Baddley J.W., Chen S.C., Huissing C., et al. MSG07: An international cohort study comparing epidemiology and outcomes of patients with *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii* infections. Clin. Infect. Dis. 2021; 73 (7): 1133-1141. doi: 10.1093/cid/ciab268
21. Ingle S.M., Miro J.M., May M.T., et al. Early antiretroviral therapy not associated with higher cryptococcal meningitis mortality in people with human immunodeficiency virus in high-income countries: an international collaborative cohort study. Clin. Infect. Dis. 2023; 77 (1): 64-73. doi: 10.1093/cid/ciad122
22. WHO. Antifungal agents in clinical and preclinical development: overview and analysis. Geneva: World Health Organization, 2025.
23. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». М.: Минздрав РФ; 2024. [Clinical recommendations "HIV infection in adults." Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/130_1

24. Hurt W.J., Harrison T.S., Molloy S.F., Bicanic T.A. Combination therapy for HIV-associated cryptococcal meningitis – a success story. *J. Fungi.* 2021; 7 (12): 1098. doi:10.3390/jof7121098
25. Jarvis J.N., Lawrence D.S., Meya D.B., et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (12): 1109-1120. doi: 10.1056/NEJMoa2111904
26. Carvalhal A., Gill M.J., Letendre S.L. et al. Central nervous system penetration effectiveness of antiretroviral drugs and neuropsychological impairment in the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study. *J. Neurovirol.* 2016; 22: 349-357. doi: 10.1007/s13365-015-0404-5
27. Lin S.P., Calcagno A., Letendre S.L., Ma Q. Clinical treatment options and randomized clinical trials for neurocognitive complications of HIV infection: combination antiretroviral therapy, central nervous system penetration effectiveness, and adjuvants. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2021; 50: 517-545. doi: 10.1007/7854_2020_186
28. 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

Поступила в редакцию журнала 02.12.25

Принята к печати 12.12.25



Для цитирования: Аполова П.Н., Смирнов С.А., Мошкевич И.Р., Панова Ю.А., Ковыршин С.В., Богомолова Т.С., Хостелиди С.Н. Особенности ведения пациентов с кандидозным перитонитом в условиях отделения интенсивной терапии (описание клинического случая). Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 28-34. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-28-34

For citation: Appolova P.N., Smirnov S.A., Moshkevich I.R., Panova Ju.A., Kovyrshin S.V., Bogomolova T.S., Khostelidi S.N. Features of management of patients with *Candida* peritonitis in intensive care unit (description of a clinical case). Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 28-34. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-28-34

ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С КАНДИДОЗНЫМ ПЕРИТОНИТОМ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

¹Аполова П.Н. (врач-реаниматолог)*,
¹Смирнов С.А. (зав. отд.), ^{1,2}Мошкевич И.Р.
(ассистент кафедры, врач-микробиолог),
²Панова Ю.А. (клин. ординатор), ²Ковыршин
С.В. (м.н.с.), ²Богомолова Т.С. (зав. лаб.),
²Хостелиди С.Н. (профессор)

¹Ленинградская областная клиническая больница;
²Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Кандидозный перитонит (КП) может развиваться как на фоне микотического сепсиса, ассоциированного с *Candida spp.*, так и быть самостоятельным заболеванием. Данная нозологическая форма инвазивного кандидоза (ИК) является второй по распространенности и составляет до 29% от всех случаев ИК. Наиболее часто диагностируют кандидозный перитонит у пациентов после интраабдоминального хирургического вмешательства и у лиц, получающих дальнейшее лечение в условиях отделения интенсивной терапии. Ранняя диагностика КП остается сложной задачей для врачей, что обусловлено тяжелым состоянием больных и возможностями локальной лаборатории. Учитывая общую тенденцию изменения спектра возбудителей кандидозного сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии, можно ожидать изменения спектра этипатогенов и при перитоните, обусловленном грибами рода *Candida*. В то же время современные клинические рекомендации предлагают флуконазол как основной препарат для лечения КП.

В статье представлен клинический случай кандидозного перитонита.

Ключевые слова: *Candida spp.*, инвазивный кандидоз, кандидоз, кандидозный перитонит, микотические инфекции, микотический перитонит, перитонит, противогрибковая терапия, флуконазол, эхинокандины

FEATURES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CANDIDA PERITONITIS IN INTENSIVE CARE UNIT (DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE)

¹Appolova P.N. (reanimatologist), ¹Smirnov S.A. (head of the clinical department), ^{1,2}Moshkevich I.R. (assistant of the department, microbiologist), ²Panova Ju.A. (clinical resident), ¹Kovyrshin S.V. (junior scientific researcher), ¹Bogomolova T.S. (head of laboratory), ²Khostelidi S.N. (professor)

¹Leningrad Regional Clinical Hospital; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Candida peritonitis (CP) can develop both against the background of mycotic sepsis associated with *Candida spp.*, and can be an independent disease. This nosological form of invasive candidiasis (IC) is the second most common and accounts for up to 29% of all cases of IC. Candida peritonitis is most often diagnosed in patients after intra-abdominal surgery and in those receiving further treatment in the intensive care unit. Early diagnosis of PC remains a challenge for doctors, due to the serious condition of patients and the capabilities of the local laboratory. Considering the general trend of changes in the spectrum of pathogens of *Candida* sepsis in intensive care units, changes in the spectrum of etiopathogens can also be expected in peritonitis caused by fungi of the genus *Candida*. At the same time, modern clinical guidelines recommend fluconazole as the main drug for the treatment of CP.

The article presents a clinical case of *Candida* peritonitis.

Key words: *Candida spp.*, invasive candidiasis, candidiasis, *Candida* peritonitis, mycotic infections, mycotic peritonitis, peritonitis, antifungal therapy, fluconazole, echinocandins

* Контактное лицо: Аполова Полина Николаевна,
e-mail polina.apolova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Кандидозный перитонит (КП) является одной из форм инвазивного кандидоза и может развиваться как вторично на фоне микотического сепсиса, так и первично – после интраабдоминального хирургического вмешательств или перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данная нозологическая форма инвазивного кандидоза (ИК) считается второй по распространенности и составляет около 1/3 всех случаев ИК [1-3].

Так, Dupont H. и соавторы проанализировали образцы перitoneальной жидкости пациентов с перитонитом, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного стационара университетской клиники. По результатам обследования, в 30,6% образцов были обнаружены *Candida* spp. Из содержимого брюшной полости наиболее часто выделяли *Candida albicans* – 74% и *C. glabrata* (согласно новой номенклатуре – *Nakaseomyces glabratus*) – 17% [4]. Vergidis P. с коллегами выявили 163 случая кандидозного перитонита и 161 – инвазивного кандидоза среди более чем 34 000 пациентов [5]. В ходе многоцентрового исследования EUCANDICU (Candidemia/Intra-Abdominal Candidiasis In European Intensive Care Units Project), проведенного в 23 ОРИТ в девяти европейских странах, проанализировали 570 эпизодов ИК (7 случаев на 1000 госпитализаций в ОРИТ), 29% из которых были ассоциированы с первичным КП, а 5% – с КП в сочетании с кандидемией. При этом 43% случаев были связаны с не-*albicans* видами, в 8% – отмечали коинфекцию двумя и более видами *Candida* spp. [2]. В Российском многоцентровом исследовании [3] в течение 3-х лет наблюдали 42 случая кандидозного перитонита, 50% из них были ассоциированы с *C. albicans*, реже выделяли другие виды – *N. glabratus* (14%) и *C. parapsilosis* (7%). Выявлено, что эпидемиология КП, как и кандидемии, смещается в сторону не-*albicans* видов *Candida*. Причины этого, как полагают, связаны с активным использованием триазолов в профилактических целях (часто неоправданно). Назначение антимикотической профилактики требует тщательного подхода. Раннее применение антимикотической терапии должно быть обосновано, а у пациентов в ОРИТ необходим терапевтический лекарственный мониторинг с учетом тяжести состояния пациента, сопутствующей патологии, возможных экстракорпоральных методов лечения, часто применяемых у этой когорты больных.

Цель исследования: представить клинический случай кандидозного перитонита и алгоритм диагностического поиска у пациента с подозрением на инвазивный микоз, а также тактику ведения больного на различных этапах лечения в ОРИТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен клинический случай кандидозного перитонита, развившегося на фоне хронического панкреатита и неоднократных интраабдоминальных вмешательств. Для постановки диагноза КП использовали критерии EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group, 2020), основанные на выявлении возбудителя из стерильного в норме биосубстрата (перitoneальной жидкости) [6,7].

Авторы провели анализ данных научной литературы в базах PubMed (на август 2025 г.), ClinicalKey (на август 2025 г.) и elibrary (на август 2025 г.). Поиск информации осуществляли с помощью следующих ключевых слов: *Candida* spp., инвазивный кандидоз, кандидоз, кандидозный перитонит, микотические инфекции, микотический перитонит, перитонит, противогрибковая терапия, флуконазол, эхинокандины, *invasive candidiasis*, *candidiasis*, *candida peritonitis*, *mycosis*, *fungal infections*, *peritonitis*, *antifungal therapy*, *fluconazole*, *echinocandins*.

Описание клинического случая.

Пациентка М., 54 года, поступила в тяжёлом состоянии в приемное отделение ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» в январе 2025 г.

Из анамнеза выяснено, что пациентка считала себя больной в течение нескольких лет, когда впервые на фоне погрешностей в диете появились боли в животе. Неоднократно лечилась в стационаре с диагнозом «острый панкреатит». В январе 2024 г. диагностирован хронический кальцифицирующий панкреатит, киста головки поджелудочной железы. Тогда же выполнено стентирование главного панкреатического протока. Состояние в динамике улучшилось, купирован болевой синдром, наблюдали регрессию кисты поджелудочной железы. В ноябре 2024 г. стенты были удалены.

В декабре 2024 г. пациентка находилась на стационарном лечении по поводу сахарного диабета. В этот период выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: КТ-картина местно-распространенного объемного образования головки поджелудочной железы, более вероятно, злокачественного характера.

В январе 2025 г. после нарушений в диете вновь появились жалобы на боли в животе, рвота, повышение температуры тела до 40 °C, желтушность кожных покровов. Самостоятельно применяла гепатопротекторы и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) на протяжении 7 дней. Через 2 недели от начала первичной симптоматики госпитализирована в хирургическое отделение.

Установлен диагноз: механическая желтуха,

гнойный холангит. В день госпитализации по экстренным показаниям выполнены эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), стентирование холедоха. В результате комплексного многокомпонентного лечения достигнута ремиссия: стойкое снижение уровня билирубина ($84,6 \rightarrow 32,1$ мкмоль/л), регресс механической желтухи, купирование воспалительных изменений и болевого синдрома.

20.01.25 г. пациентка выписана под амбулаторное наблюдение с рекомендациями о повторной госпитализации для выполнения эндоскопического и ультразвукового исследования, биопсии образования головки поджелудочной железы и определения дальнейшей тактики терапии в зависимости от гистологической верификации новообразования.

Несмотря на проведенное лечение, через неделю после выписки отмечала рецидив болевого синдрома, сопровождающегося субфебрильной температурой. Самостоятельно в качестве обезболивающих средств принимала НПВС, без выраженного эффекта.

06.02.25 г. пациентка была повторно госпитализирована в многопрофильный стационар. При поступлении предъявляла жалобы на сильные боли в левом подреберье, в левой боковой области живота, иррадиирующие в поясницу, а также выраженную общую слабость, пиретическую лихорадку, потемнение мочи и тошноту. При объективном осмотре: состояние тяжёлое, стабильное. Сознание ясное, выраженная эмоциональная лабильность. Без признаков острой очаговой или менингеальной неврологической симптоматики. Кожные покровы умеренно бледные, сухие, чистые. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, сухие, чистые. Отеков нет. Гемодинамика стабильная с тенденцией к тахикардии и гипертензии: артериальное давление (АД) – 150/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 128 ударов/минуту, пульс симметричный, ритм правильный. На электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовый ритм. Дыхание самостоятельное, через естественные дыхательные пути, частота дыхания – 22-24 в минуту. Живот мягкий, болезненный в левом подреберье, увеличен в объеме за счет выраженной подкожно-жировой клетчатки. Перитонеальные симптомы отрицательные. Перистальтика активная. Физиологические направления, со слов, в норме. Выполнена катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея. Пациентка осмотрена дежурным хирургом, реаниматологом и кардиологом.

Из анамнеза жизни известно: страдает панкреатогенным сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии, диабетической дистальной полинейропатией (сенсомоторная форма), диабетической непролиферативной ретинопатией, атеросклерозом аорты, ожирением 2 степени, тревожно-субдепрессивным расстройством.

При поступлении в клиническом анализе крови: лейкоциты – $7,0 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $4,73 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,56 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,81 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин

– 118 г/л, тромбоциты – $309 \cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 138,1 Е/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 39,0 Е/л, билирубин – 16,4 мкмоль/л, глюкоза – 4,52 ммоль/л, общий белок – 65,22 г/л (гипопротеинемия), амилаза – 55 Е/л, С-реактивный белок (СРБ) – 29,3 мг/л.

Установлен диагноз: Хронический панкреатит. Образование головки поджелудочной железы неясного генеза; перфорация полого органа? Панкреатогенный сахарный диабет, на инсулинотерапии.

Осложнения: Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсомоторная форма. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз.

Сопутствующие: Деструкция стекловидного тела. Начальная возрастная катаракта. ОС. Макулярная возрастная дегенерация. ОД. Периферическая хориоретинальная дегенерация. Атеросклероз аорты. Ожирение II ст. Умбрикальная грыжа. Тревожно-субдепрессивное расстройство.

Пациентке при поступлении выполнена КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. В сравнении с архивом от 15.01.25 г.: гиповаскулярное образование в головке поджелудочной железы – увеличение размера, появление в центральных отделах участка некроза, возможно, неопластический процесс; увеличение в размерах кистозного образования в воротах увеличенной селезенки с распространением на ее паренхиму; ворота селезенки не структурны; селезеночная артерия, некоторые ее ветви законтрастированы; ветви селезеночной артерии с дефектом контрастирования (тромб), ранее визуализированные расширенные селезеночные вены в структуре кистозного образования не прослеживаются – КТ-картина, более вероятно, соответствует воспалительному процессу с формированием псевдокисты, инфаркту селезенки.

Начата инфузционная терапия растворами сбалансированных кристаллоидов, антибактериальная терапия (меропенем – 1 г х 3 раза в сутки, ванкомицин – 1 г х 2 раза в сутки), профилактика стресс-язв ЖКТ (омепразол – 40 мг), профилактика вторичных тромбоэмбологических осложнений внутривенным введением нефракционированного гепарина – 1000 Ед/час, антисекреторная терапия (октреотид – 100 мкг подкожно х 3 раза в сутки).

На основании клинико-лабораторных данных, наличия признаков системного воспалительного ответа (тахикардия, тахипноэ, лихорадка), клинической и лабораторной картины полигранной недостаточности (SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – 3 балла, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) – 10 баллов), наличия подтвержденного источника инфекции, а также лабораторных признаков воспалительного ответа (лейкоциты – $14,17 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ – 215,98 мг/мл, прокальцитонин – 42,72 нг/мл) пациентке установлен диагноз «сепсис». В связи с чем было продолжено лечение в условиях ОРИТ.

В первые сутки наблюдения у пациентки отмечали прогрессирование дыхательной недостаточности, потребовавшее перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а также нарастание маркеров инфекционного процесса, в связи с чем принято решение об оперативном вмешательстве. При ревизии желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстых кишок перфоративных отверстий и прочих источников перитонита не обнаружено. Источник гнойного содержимого – абсцесс селезенки. Проведены спленэктомия, дренирование брюшной полости: 2 дренажа – к ложу селезенки, 1 дренаж – подпечечно, 1 дренаж – в малый таз. Установлены два зонда: назогастральный зонд и зонд за связку Трейца. Учитывая предстоящую санацию брюшной полости, выполнено ушивание кожи без сведения апоневроза. Во время оперативного вмешательства образец перitoneальной жидкости был взят для микробиологического исследования. В периоперационном периоде диагностирован септический шок, острый респираторный дистресс-синдром. Продолжена терапия в условиях ОРИТ.

На 3-и сутки наблюдения в ОРИТ проведена санационная релапаротомия. При визуализации брюшной полости выявлено небольшое количество серозного выпота без запаха (образец взят на микробиологическое исследование). Со среды обогащения получен рост *Klebsiella pneumoniae* – штамм, чувствительный к амикацину, азtreонаму, гентамицину, с продукцией карбапенемаз.

На КТ органов брюшной и грудной полости: КТ-картина ателектаза нижней доли левого легкого с обтурацией просвета нижнедолевого бронха, минимальный левосторонний гидоторакс, гепатомегалия, селезенка удалена. В зоне операции: отек клетчатки, участок пристеноочно организующейся жидкости,

дренаж в ложе селезенки, в левом фланге брюшной полости; слева – дренаж поддиафрагмально, стент в холедохе.

Эскалация антибактериальной терапии: добавлен колистиметат натрия ингаляционно – 2 млн ЕД х 2 раза в сутки. У пациентки отмечали клинические признаки слабости дыхательной мускулатуры, в связи с чем была продолжена ИВЛ. Наложена трахеостома в связи с необходимостью проведения длительной ИВЛ в условиях полинейропатии критических состояний.

В связи с развитием анемии (гемоглобин – 79 г/л, гематокрит – 24,2%) выполнена трансфузия эритроцитосодержащих компонентов крови. Через сутки проведена контрольная КТ, визуализирован тромбоз внутренней яремной вены. Рекомендована смена центрального венозного катетера (ЦВК).

Пациентка консультирована клиническим микологом; учитывая множественные факторы риска инвазивного микоза (повторные оперативные вмешательства на органах брюшной полости, состояние септического шока с нарастающими признаками полиорганной недостаточности, наличие ЦВК, дренажей, длительная терапия антибактериальными препаратами широкого спектра и сохраняющаяся лихорадка более 38 °C), рекомендованы: антифунгальная эмпирическая терапия эхинокандином (микаfungин – 100 мг в сутки) до стабилизации состояния (Рис.1, 2); микроскопия и посев отделяемого из дренажей на микромицеты; посев крови 3 дня подряд на микромицеты объемом не менее 40 мл; посев и микроскопия бронхоальвеолярного лаважа на микромицеты; тест на (1-3)- β -D-глюкан в крови; смена ЦВК и дренажей 1 раз в 7 дней с посевом и микроскопией биопленки дистального края на микромицеты; контрольные КТ органов брюшной полости.



Рис.1. Динамика уровня С-реактивного белка от момента начала до момента завершения антибиотической терапии микаfungином (по горизонтальной оси представлены даты пребывания пациентки в стационаре, по вертикальной – уровень С-реактивного белка в мг/л).

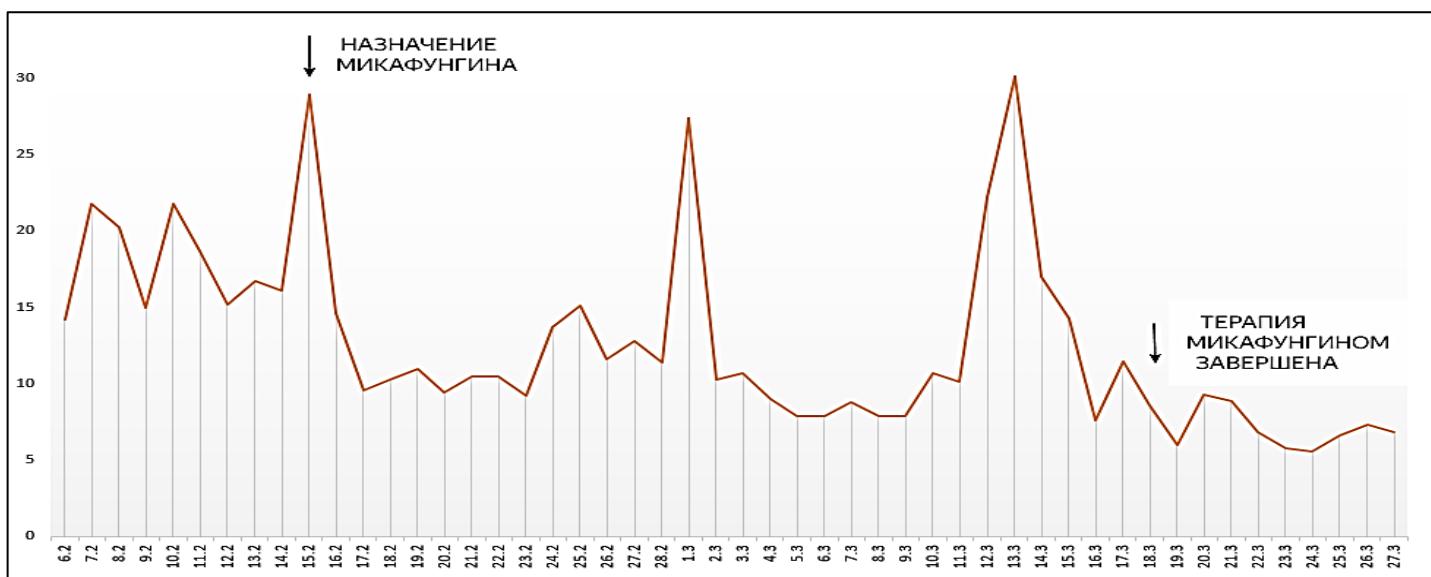


Рис. 2. Динамика уровня лейкоцитов от момента начала до момента завершения антимикотической терапии микафунгином (по горизонтальной оси представлены даты пребывания пациентки в стационаре, по вертикальной – уровень лейкоцитов).

На следующие сутки проведена ревизия послеоперационной раны в условиях ОРИТ. Отмечено пропитывание повязки сукровичным отделяемым, гиперемия и отек краев раны. При микробиологическом исследовании отделяемого из раны обнаружены *Klebsiella pneumoniae* (10^5), *Proteus mirabilis* (10^5). Удалены дренажи справа. Сменен ЦВК.

На КТ грудной и брюшной полости в динамике: регресс консолидации в S4 правого легкого; частичное восстановление пневматизации нижней доли левого лёгкого; утолщение стенки ободочной кишки (наиболее соответствует воспалительным изменениям) без значимой динамики, гепатомегалия, признаки хронического панкреатита.

При микробиологическом исследовании перitoneального отделяемого на фоне терапии микафунгином (3-и сутки) отмечен рост *Candida albicans*. 17.02.25 г. на основании факторов риска, клинических проявлений, а также выделения *C. albicans* из перitoneальной жидкости установлен диагноз «кандиндозный перитонит». Назначена направленная противогрибковая терапия, доза микафунгина увеличена до 200 мг в сутки. С учетом прогрессирования полиорганной недостаточности произведена эскалация антибактериальной терапии: меропенем – по 2 г х 3 раза в сутки, тигециклин – по 50 мг х 2 раза в сутки, рифаксимин – 400 мг х 2 раза в сутки, продолжен колистиметат натрия ингаляционно.

При плановой хирургической обработке визуально отмечали нагноение и гиперемию краев послеоперационной раны.

На третьи сутки эскалации антимикробной терапии достигнута положительная динамика в виде стабилизации гемодинамических показателей. По установленным дренажам: серозное отделяемое, рана пропитана сукровичным отделяемым; проведены

некрэктомия краев раны в условиях ОРИТ и обработка антимикробными растворами. Скорректирована антибактериальная терапия: отменены меропенем, тигециклин и колистиметат натрия, добавлены цефепим/сульбактам – 2 г х 2 раза в сутки (по цефепиму), амикацин – 1 г х 1 р в сутки. У пациентки зафиксировано угнетение уровня сознания до уровня «кома I», в связи с чем выполнена лумбальная пункция, исключена нейроинфекция.

Для исключения тромбоза проведено 15.02.25 г. КТ сосудов: на фоне артефактов от катетера возникновение дефекта контрастирования в левой плечеголовной вене; сохранились тромбы в правой внутренней яремной вене (уменьшение в динамике) – КТ-картина двусторонней тромбоэмболии легочной артерии; жидкостное скопление в ложе удалённой селезёнки без значимой динамики; появление ателектаза в S6 правого легкого. Начата терапия нефракционированным гепарином в лечебных дозах.

В течение последующих двух суток – состояние стабильно тяжелое без ухудшений.

22.02.25 г. наблюдали эвентрацию тонкой кишки из лапаротомной раны, активное истечение гноя из краев послеоперационной раны, в связи с чем в срочном порядке произведено оперативное вмешательство: релапаротомия, ревизия брюшной полости, вторичная хирургическая обработка раны, наложение вторичных швов.

Через 3 дня провели программную санационную релапаротомию и хирургическую обработку раны. Контрольные посевы крови и отделяемого из дренажей от 27.02.25 г. и 03.03.25 г. – отрицательные на фоне антимикробной терапии. Антимикотическая терапия продолжена микафунгином – 100 мг в сутки не менее 14 дней от 2-го отрицательного посева.

07.03.25 г. и 11.03.25 г. выполнили программную

замену NPWT-системы, а также санацию и дренирование послеоперационной раны. При микробиологическом исследовании отделяемого раны и дренажей *C. albicans* больше не выделялись. Лечение микафунгином продлено до 17.03.25 г. После стабилизации состояния проведена деэскалация противогрибковой терапии на флуконазол 400 мг/сутки (с учетом полученных результатов чувствительности возбудителя) до полного удаления дренажей и перевода пациентки на профильное отделение. Общая продолжительность антимикотической терапии составила 32 дня. Пациентка продолжает наблюдать амбулаторно у терапевта по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз «интраабдоминальный кандидоз» устанавливают на основании выделения *Candida* spp. при прямой микроскопии и/или культуральном исследовании абдоминальных образцов / из дренажей, стоящих менее чем 24 часа до взятия послеоперационного или биопсийного материала органов брюшной полости, или при наличии признаков вторичного или третичного перитонита на фоне кандидемии в отсутствии другого возбудителя [2, 8]. Согласно текущим эпидемиологическим данным, общая заболеваемость кандидозным перитонитом составляет 1,84 случая на 1000 госпитализаций в отделения интенсивной терапии, а смертность достигает 50% [5, 8, 9]. Большинство инфекций вызывают грибы *C. albicans* (63%), за ними следуют виды, не относящиеся к роду *albicans*, такие как *Nakaseomyces glabratus* (*C. glabrata*) (22%) и *C. parapsilosis* (7%) [2, 6, 8-10]. Лечение требует раннего и адекватного контроля источника и быстрого начала противогрибковой терапии [10].

У наблюдавшей нами пациентки на основании наличия факторов риска развития инвазивного канди-

доза [11] была назначена эмпирическая терапия эхинокандином в стандартной дозе. Однако при обследовании в динамике были выделены повторно из дренажей брюшной полости микромицеты *C. albicans*, что на фоне общего ухудшения состояния потребовало коррекции лечения и увеличения дозы препарата до 200 мг в сутки.

В заключение отметим, что, хотя существующие руководства содержат рекомендации по лечению кандидозного перитонита, при назначении препаратов в ОРИТ следует учитывать механизмы фармакокинетики лекарственных средств у данной группы пациентов. По данным руководств, эхинокандины следует назначать в качестве препарата первой линии для эмпирической терапии у лиц в критическом состоянии [8, 11, 12]. Флуконазол рекомендован клинически стабильным пациентам, у которых не проводили первичную профилактику флуконазолом, при наличии чувствительности патогена к препарату [8, 12]. Препараты второй линии включают липосомальный амфотерицин В и вориконазол [11].

Значительная вариабельность фармакокинетики противогрибковых средств у больных в ОРИТ была выявлена в многонациональном исследовании «Определение уровней антибиотиков в отделениях интенсивной терапии» (DALI) [13]. Показано, что многие антимикотики плохо диффундируют во внутривибрюшные скопления [14, 15].

Международные и отечественные данные свидетельствуют, что у пациентов в критическом состоянии наблюдаются серьезные патофизиологические трансформации, вызванные изменением объема распределения жидкости и/или почечного и/или печечно-клренса [6, 16-19], применяемыми методами лечения, а также множественные лекарственные воздействия влияют на биодоступность и метаболизм противогрибковых препаратов, что требует введения терапевтического лекарственного мониторинга у данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

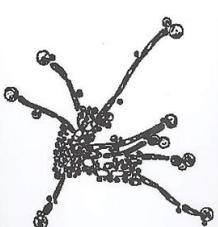
1. Schroeder J.A., Wilson C.M., Pappas P.G. Invasive candidiasis. Infect. Dis. Clin. North Am. 2025; 39 (1): 93-119. doi: 10.1016/j.idc.2024.11.007
2. Bassetti M., Giacobbe D.R., Vena A., et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. Crit. Care. 2019; 23 (1): 219. doi: 10.1186/s13054-019-2497-3
3. Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Шадрикова 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., Shadrikova 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
4. Dupont H., Paugam-Burtz C., Muller-Serieys C., et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. Arch. Surg. 2002; 137 (12): 1341-6. doi: 10.1001/archsurg.137.12.1341
5. Vergidis P., Clancy C.J., Shields R.K., et al. Intra-abdominal candidiasis: the importance of early source control and antifungal treatment. PLoS One. 2016; 11 (4): e0153247. doi: 10.1371/journal.pone.0153247
6. Козлова О.П., Хостелиди С.Н., Смирнов С.А. и др. Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание

клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023; 25 (3): 311-320. [Kozlova O.P., Khostelidi S.N., Smirnov S.A., et al. *Candida* spp. peritonitis (clinical cases, register analysis and literature review). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2023; 25 (3): 311-320. (In Russ.)]. doi:10.36488/cmac.2023.3.311-320

7. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin. Infect. Dis. 2020; 71: 1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008
8. Cornely O.A., Sprute R., Bassetti, M., et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. The Lancet Infectious Diseases, 2025: 1-14. doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00749-7
9. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R., et al. Risk factors for intra-abdominal candidiasis in intensive care units: results from EU CANDICU study. Infect. Dis. Ther. 2022; 11: 827-40. doi.org/10.1007/s40121-021-00585-6.
10. Hoenigl M., Salmantón-García J., Egger M., et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. Lancet Infect. Dis. 2023; 23: 751-61. doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00872-6
11. Клинические рекомендации «Инвазивный кандидоз у взрослых пациентов в ОРИТ», 2025. [11. Clinical guidelines "Invasive candidiasis in adult ICU patients", 2025. (In Russ.)]. <https://microbius.ru/news/proekt-klinicheskikh-rekomendatsiy-invazivnyy-kandidoz-u-vzroslyh-patsientov-v-orit>
12. Peçanha-Pietrobom P.M., Colombo A.L. Mind the gaps: challenges in the clinical management of invasive candidiasis in critically ill patients. Curr. Opin. Infect. Dis. 2020; 33: 441-8. doi.org/10.1097/QCO.0000000000000684
13. Sinnolareddy M.G., Roberts J.A., Lipman J., et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: data from multinational defining antibiotic levels in intensive care unit (DALI) patients study. Crit Care. 2015; 19: 33. doi.org/10.1186/s13054-015-0758-3
14. Maseda E., Martín-Loeches I., Zaragoza R., et al. Critical appraisal beyond clinical guidelines for intraabdominal candidiasis. Crit. Care. 2023; 27: 382. doi.org/10.1186/s13054-023-04673-6
15. Baracaldo-Santamaría D., Cala-Garcia J.D., Medina-Rincón G.J., et al. Therapeutic drug monitoring of antifungal agents in critically Ill patients: is there a need for dose optimisation? Antibiotics. 2022; 11: 645. doi.org/10.3390/antibiotics11050645
16. De Pascale G., Antonelli M., Deschepper M., et al. Poor timing and failure of source control are risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. Intensive Care Med. 2022; 48: 1593-606. doi.org/10.1007/s00134-022-06883-y
17. Zhao J., Zhang T., Deng Z., et al. Evaluation of biomarkers from peritoneal fluid as predictors of severity for abdominal sepsis patients following emergency laparotomy. J. Inflamm. Res. 2023; 16: 809-26. doi.org/10.2147/JIR.S401428
18. van de Groep K., Verhoeff T.L., Verboom D.M., et al. Epidemiology and outcomes of source control procedures in critically ill patients with intra-abdominal infection. J. Crit. Care. 2019; 52: 258-64. doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.02.029
19. Wiedermann C.J. Phases of fluid management and the roles of human albumin solution in perioperative and critically ill patients. Curr. Med. Res. Opin. 2020; 36: 1961-73. doi.org/10.1080/03007995.2020.1840970

Поступила в редакцию журнала 27.10.25

Принята к печати 04.12.25



Для цитирования: Аликбаев Т.З., Разнатовский К.И., Гулордава М.Д. Оценка прогностических критерий эффективности назначения генно-инженерной биологической терапии при псориазе. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 35-44. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-35-44

For citation: Alikbaev T.Z., Raznatovskiy K.I., Gulordava M.D. Evaluation of prognostic criteria for the effectiveness of prescribing genetically engineered biological therapy at psoriasis. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 35-44. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-35-44

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПСОРИАЗЕ

1,2Аликбаев Т.З. (ассистент)*, 1Разнатовский К.И. (зав. кафедрой), 1Гулордава М.Д. (зав. отд.)

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: определить прогностические критерии ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с псориазом. Проведено многоцентровое, контролируемое, открытое, проспективное сравнительное клиническое исследование с параллельными группами больных псориазом. Получены пороговые значения ($p<0,1$) исходных показателей индексов PASI, DLQI, BSA, Cirs-G по Miller, ассоциированных с достижением PASI75 на 12 и 24 неделях лечения. Установлен диапазон значений исходных показателей наиболее вероятного достижения результатов эффективного применения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) (PASI75) для индексов PASI – 21,3-27; BSA – 25,3-32; индекса тяжести CIRS-G по Miller – 1,25; индекса качества жизни DLQI – 14-19. В качестве основных предикторов эффективного применения ГИБТ при псориазе предложены значения индексов PASI, BSA, ($p<0,05$), в качестве дополнительных – индексы CIRS-G по Miller, DLQI ($p<0,1$). Для оптимизации отбора пациентов и повышения вероятности успешного ответа на ГИБТ рекомендована предварительная интегральная оценка, включающая определение индексов PASI, BSA, DLQI и CIRS-G. Использование данных прогностических критериев при назначении ГИБТ позволяет обосновать выбор терапии у пациентов с тяжелыми формами псориаза и способствует персонализации лечения.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, коморбидная и сопутствующая патология

EVALUATION OF PROGNOSTIC CRITERIA FOR THE EFFECTIVENESS OF PRESCRIBING GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY AT PSORIASIS

1,2Alikbaev T.Z. (assistant), 1Raznatovskiy K.I. (head of the department), 1Gulordava M.D. (head of the clinical department)

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ²The Pirogov Clinic of High Medical Technologies of St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to determine the prognostic criteria for response of therapy by genetically engineered biological drugs on patients with psoriasis. A multicenter, controlled, open-label, prospective comparative clinical trial with parallel groups of patients with psoriasis was conducted. The threshold values ($p<0,1$) of the initial indices of PASI, DLQI, BSA, Cirs-G by Miller were obtained, which are most associated with the achievement of PASI75 at 12 and 24 weeks of treatment. The range of values of the initial indicators of the most likely achievement of the results of effective use of genetically engineered biological therapy (PASI75) has been established for the PASI indices – 21,3-27; BSA – 25,3-32; CIRS-G severity index according to Miller – 1,25; DLQI quality of life index – 14-19. The values of the PASI, BSA, ($p<0,05$) indices, the Miller CIRS-G indices, and DLQI ($p<0,1$) indices are proposed as the main predictors of the effective use of GIBT in psoriasis. To optimize patient selection and increase the likelihood of a successful response to genetically engineered biological therapy, a preliminary integrated assessment is recommended, including the determination of the PASI, BSA, DLQI and CIRS-G indices. The use of these prognostic criteria in the appointment of genetically engineered biological therapy makes it possible to justify the choice of therapy in patients with severe forms of PS and contributes to the personalization of treatment.

Key words: psoriasis, genetically engineered biological therapy, comorbid and concomitant pathology

* Контактное лицо: Аликбаев Тимур Зарифович,
e-mail: talikbaev@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Современная клиническая парадигма характеризует псориаз (ПС) не как изолированную патологию кожи, а как хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, что подтверждает правомерность использования термина «псориатическая болезнь» [1, 2]. Хроническое течение заболевания обуславливает длительную, нередко пожизненную терапию, что сопряжено с кумулятивным риском развития нежелательных побочных эффектов [3, 4].

Псориаз ассоциирован с высокой частотой сопутствующей патологии. Помимо псориатического артрита, примерно у 20-30% пациентов заболевание достоверно чаще сочетается с артериальной гипертензией, дислипидемией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с болезнью Крона, депрессией и неалкогольной жировой болезнью печени [5-7]. Таким образом, концепция псориатической болезни подразумевает наличие системного воспаления, затрагивающего несколько органов и систем, преимущественно кожу, суставы и сердечно-сосудистую систему (Рис. 1).

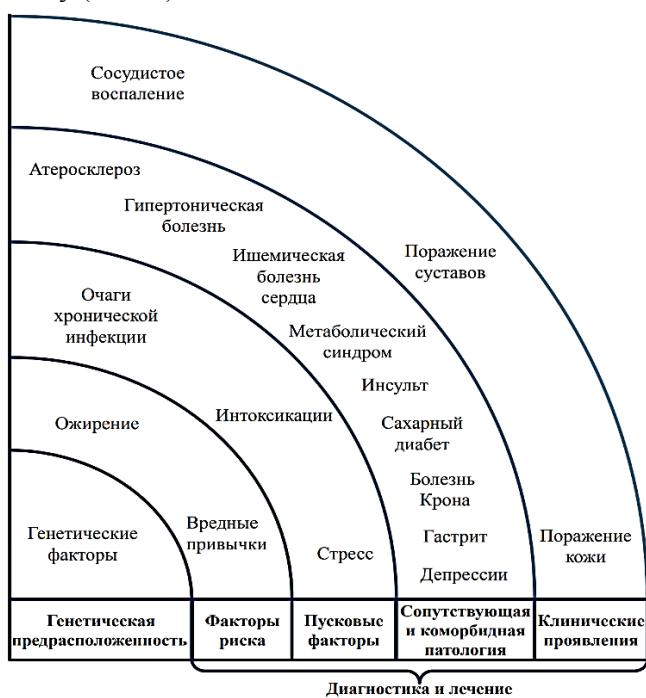


Рис. 1. Концепция псориатической болезни.

Системный характер псориаза диктует необходимость комплексного подхода к диагностике, включая своевременное выявление и лечение сопутствующих заболеваний. В клинической практике для этого используется широкий арсенал инструментов: опросники для скрининга псориатического артрита (PEST, GEPARD), болезни Крона, оценки качества жизни (DLQI, Dermatology life quality index) и коморбидности (Кб) [8-12]. В частности, для стандартизации

рованной оценки полиморбидности применяется кумулятивная шкала сопутствующих заболеваний для гериатрических пациентов (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G), валидность которой подтверждена не только в гериатрии, но и в кардиологии, ревматологии и других областях медицины [13-16]. Данные инструменты являются основанием для направления пациента к профильному специалисту, однако их использование в рутинной практике не регламентировано.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Псориаз» (2023), при лечении среднетяжелого и тяжелого течения заболевания применяются генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) и цитостатическая терапия (ЦТ) [3]. «Золотым стандартом» оценки активности ПС и критерием госпитализации служит индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). В качестве целевых показателей эффективности лечения, в соответствии с международными стандартами (NICE), приняты PASI 75 и PASI 90 [17-20]. Наряду с PASI, для оценки тяжести процесса используются индекс площади поражения BSA (Body Surface Area) и индекс качества жизни DLQI [21-25], однако пороговые значения этих показателей для принятия терапевтических решений официально не установлены [3].

Таким образом, полиморфизм клинических проявлений псориатической болезни, вариабельность кожного и системного воспаления, а также разнообразие коморбидного фона обуславливают необходимость поиска информативных прогностических критерий.

Цель исследования: определить прогностические критерии ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с псориазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое, контролируемое, открытое, проспективное сравнительное клиническое исследование (КИ) с параллельными группами на базе кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

КИ охватывало 100 больных псориазом, рандомизированных на две группы в соответствии с лечением и стандартными критериями включения/исключения:

- первая группа (n=50) – пациенты, получавшие ГИБТ ингибитором интерлейкина-17А Нетакимабом по схеме: 120 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 3 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 120 мг каждые 4 недели;

- вторая группа (n=50) – пациенты, получавшие ЦТ метотрексатом в дозе 20 мг 1 раз в неделю.

Статистический анализ продемонстрировал сопоставимость групп по всем оцениваемым параметрам без выявления значимых различий ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1
Сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Группа 1 (ГИБТ) (n=50)	Группа 2 (ЦТ) (n=50)	p
Возраст, лет, $M \pm \sigma$ [min–max]	48±12 [24–71]	49±15 [18–74]	0,65
Мужчины, n (%)	28 (56%)	26 (52%)	0,16
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$ [min–max]	26,7±4,4 [19,0–37,9]	27,6±4,8 [18,8–41,2]	0,34
Дебют псориаза, лет	22,1±12,8	21,8±14,1	0,91

Этап КИ включал обследование пациентов в трех временных точках (день 0; неделя 12±4; неделя 24±6), которые проводились согласно временным интервалам (Рис. 2).

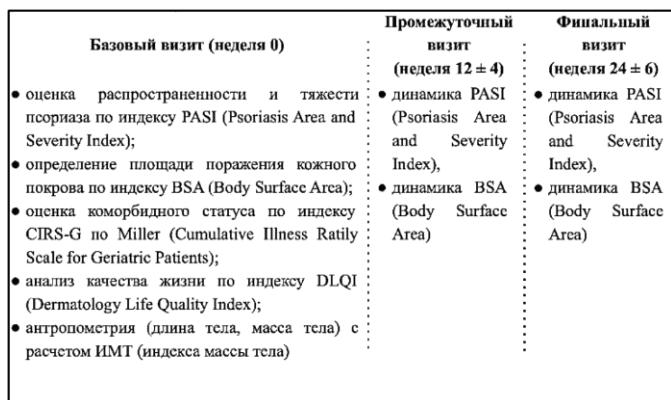


Рис. 2. Схема обследования пациентов в проспективном сравнительном клиническом исследования с параллельными группами.

Анализ данных, полученных при выполнении КИ, осуществляли в программной среде «STATISTICA-10» (пакет EXCEL). Методы, использованные для статистического анализа результатов КИ, приведены в таблице 2.

Таблица 2
Методы, использованные при проведении статистического анализа

№	Статистические методы	Описание методов
1	Методы описательной статистики	Вычисление элементарных статистик: средних тенденций (M – средних арифметических и Me – медиан); показателей изменчивости (σ – стандартных отклонений и $Q1$, $Q3$ – нижних и верхних квартилей). В случае близости выборочных распределений к закону Гаусса показатели представлены в виде $M \pm \sigma$; при наличии значимых различий при сравнении с законом Гаусса – в виде Me ($Q1$ – $Q3$).
2	Логистический регрессионный анализ	Использовался для расчета количественной меры взаимосвязи дерматологических показателей с вероятностью достижения PASI75 и PASI100 при назначении ГИБТ и ЦТ на основе отношения шансов.
3	ROC-анализ	Применялся для выбора показателей, наиболее ассоциированных с достижением PASI75 и PASI100 на этапах лечения ГИБТ и базисными противовоспалительными препаратами; расчета их пороговых значений и диагностической эффективности (индекс Юджена, точность, чувствительность, специфичность).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент базового визита пациентов средние значения индекса PASI в первой ($21,4 \pm 6,3$) и во второй ($20,9 \pm 5,3$) группах не имели статистически значимых ($C3$) межгрупповых различий ($p=0,71$), что также отмечали при оценке индекса BSA: в первой группе значение достигло $24,6 \pm 6,3\%$, во второй – $24,1 \pm 5,4\%$ ($p=0,67$). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие достоверной сильной положительной взаимосвязи между показателями PASI и BSA. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $rS=0,95$ ($p<0,001$) в группе 1 (n=50) и

$rS=0,97$ ($p<0,001$) – в группе 2 (n=50), что подтверждает высокую согласованность данных шкал в оценке тяжести псориатического поражения. Выявленная высокая степень корреляции между индексами PASI и BSA указывает на то, что они измеряют односторонний клинический параметр, а также на их потенциальную взаимозаменяемость. Это позволяет рассматривать возможность применения лишь одного из указанных инструментов в рутинной клинической практике для оптимизации процесса обследования [8] (Рис. 3).

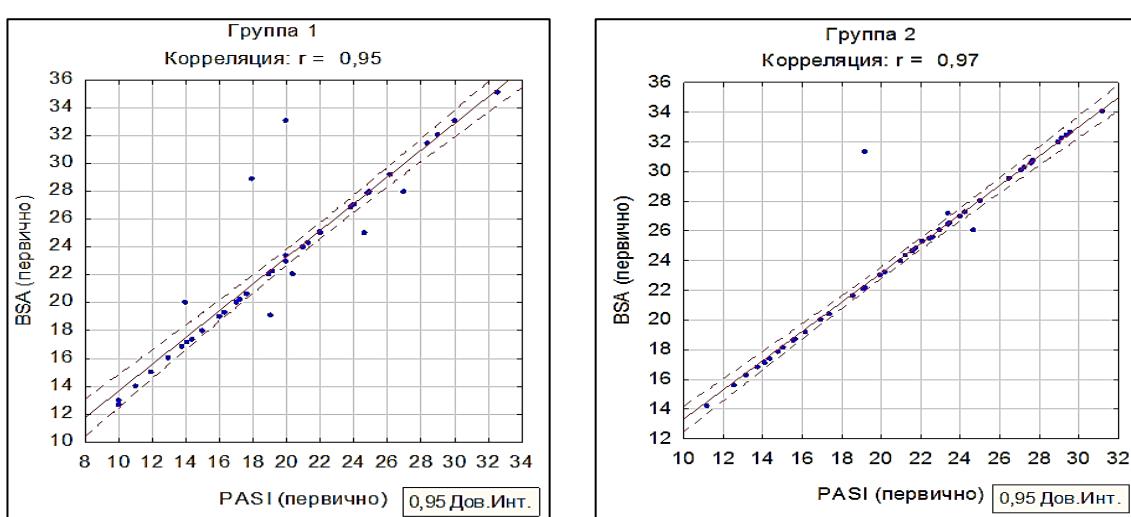


Рис. 3. Корреляционная зависимость между индексом PASI и площадью поражения кожи (BSA) у пациентов с псориазом.

На промежуточном визите доля пациентов, достигших ответа PASI75, в группе 1 составила 78%, что статистически значимо превышало показатель группы 2 (30%; $p < 0,001$). К финальному визиту частота достижения PASI75 возросла до 94% и 40% в группах 1 и 2 соответственно, сохраняя СЗ межгрупповые различия ($p < 0,001$), что свидетельствует о существенно более высокой эффективности терапии в группе 1 (табл. 3, Рис. 4).

Таблица 3
Сравнительная оценка частоты достижения PASI75 в исследуемых группах на 12-й и 24-й неделе терапии

Показатель	Группы пациентов						χ^2	p		
	1 группа ГИБТ, n=50			2 группа ЦТ, n=50						
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ				
Частота PASI75 (12 недель)	39	78,0	64,8-87,2	15	30,0	19,1-43,8	23,2	< 0,001		
Частота PASI75 (24 недели)	47	94,0	83,8-97,9	20	40,0	27,6-53,8	32,9	< 0,001		

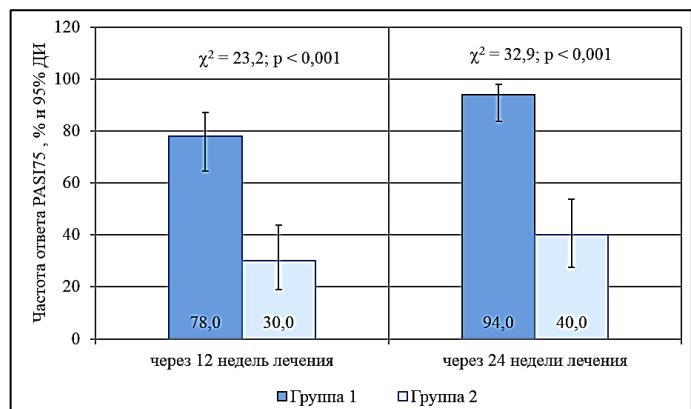


Рис. 4. Динамика достижения PASI75 у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза в сравниваемых группах.

В группе 1 доля пациентов, достигших ответа PASI90, значительно возросла с 58% на промежуточном визите до 82% на финальном визите ($p < 0,001$, тест Мак-Немара). Аналогичную динамику наблюдали для полного клинического ответа (PASI100): к окончанию исследования показатель достиг 56%, что также статистически значимо превышало результат, зарегистрированный на промежуточном этапе ($p < 0,001$). В группе 2 достижение PASI90 к финальному визиту отмечали лишь у 4% обследованных ($n=2$); ни в одном случае не было зафиксировано достижения PASI100.

Влияние заболевания на качество жизни (КЖ) оценивали с помощью опросника DLQI (табл. 4).

Таблица 4
Качество жизни (по опроснику DLQI) у пациентов с псориазом на момент включения в исследование

Степень влияния на качество жизни (DLQI)	1 группа ГИБТ, n=50			2 группа ЦТ, n=50			χ^2	p
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ		
Среднее влияние (DLQI 6-10)	1	2,0	0,4-10,5	6	12,0	5,6-23,8		
Очень большое влияние (DLQI 11-20)	29	58,0	44,2-70,6	24	48,0	34,8-61,5	4,0	0,13
Экстремальное влияние (DLQI 21-30)	20	40,0	27,6-53,8	20	40,0	27,6-53,8		

При анализе субъективной оценки влияния заболевания на КЖ по индексу DLQI наблюдали высокие средние значения в обеих группах КИ: в первой группе показатель составил $19,44 \pm 4,6$ балла, во второй – $18,34 \pm 5,6$ балла ($p=0,31$). Полученные результаты свидетельствуют о выраженному

негативном воздействии заболевания на КЖ пациентов, соответствующем категории «очень большое влияние» согласно интерпретации шкалы DLQI. Отсутствие СЗ различий между группами ($p>0,05$) указывает на сопоставимую исходную степень влияния псориаза на КЖ пациентов до начала лечения.

Таким образом, результаты КИ демонстрируют СЗ различия в эффективности терапии между группами. У пациентов, получавших ГИБТ, показатели достижения PASI75 и PASI90 были достоверно выше, а также подтверждена высокая корреляция между индексами PASI и BSA по сравнению с больными, получавшими ЦТ. При оценке КЖ по шкале DLQI отмечали сопоставимые результаты в обеих группах исследования, которые соответствовали критерию влияния заболевания на КЖ как «очень большое».

Анализ наличия сопутствующей и коморбидной патологии у обследованных обеих групп выявил преобладание заболеваний сердечно-сосудистой системы (у 60% пациентов 1 группы и у 48% – 2 группы), органов пищеварения (56% против 44%), опорно-двигательного аппарата, кожи и слизистой оболочки (54% против 48%) и эндокринной системы (22% против 30%) (табл. 5).

Таблица 5
Частота встречаемости сопутствующей и коморбидной патологии в исследуемых группах

Система / Заболевания	1 группа ГИБТ, абс (%) (n = 50)	2 группа ЦТ, абс (%) (n = 50)
Сердечно-сосудистая	30 (60)	24 (48)
Гипертоническая болезнь, n (%)	30 (60)	24 (48)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (40)	13 (26)
Варикозная болезнь вен, n (%)	3 (6)	3 (6)
Органов пищеварения	28 (56)	22 (44)
Хронический гастрит, n (%)	10 (20)	10 (20)
Неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	8 (16)	3 (6)
Язвенная болезнь желудка и ДПК, n (%)	6 (12)	3 (6)
Дискинезия желчевыводящих путей, n (%)	6 (12)	2 (4)
Гастроэзофагеальный рефлюкс, n (%)	0 (0)	2 (4)
Желчекаменная болезнь, n (%)	1 (2)	2 (4)
Опорно-двигательного аппарата	27 (54)	24 (48)
Псориатический артрит, n (%)	25 (50)	19 (38)
Эрозивный остеоартроз, n (%)	1 (2)	0 (0)
Остеохондроз позвоночника, n (%)	0 (0)	2 (4)
Эндокринная	11 (22)	15 (30)
Ожирение (ИМТ ≥ 30), n (%)	11 (22)	15 (30)
Сахарный диабет 1 или 2 типа, n (%)	6 (12)	6 (12)
Узловой зоб, n (%)	0 (0)	3 (6)

Для объективной оценки полиморфной патологии в исследуемых группах применяли кумулятивную рейтинговую шкалу (КРШ) заболеваний гериатрических пациентов CIRS-G по Miller. Данная методика, в отличие от других инструментов оценки сопутствующей и коморбидной патологии, позволяет дифференцированно оценить степень поражения различных органов и систем по 5-балльной шкале (от 0 до 4), где 0 баллов соответствует отсутствию патологии, а 4 балла – терминальной органной недостаточности или жизнеугрожающим состояниям. Особенностью КРШ является учет не только верифицированных диагнозов, но и данных анамнеза, выраженной клинических проявлений, а также необходимости постоянной медикаментозной терапии. При анализе учитывали следующие параметры: общее количество пораженных систем, суммарный балл, индекс тяжести (ИТ) (средний балл на одну пораженную систему), а также количество систем с выраженным нарушениями (3-4 балла).

Результаты клинического исследования показали высокую частоту коморбидной патологии: у 98% обследованных лиц первой группы и у 86% – второй выявлено сочетанное поражение не менее 8 из 10 оцениваемых систем. Анализ распределения по количеству пораженных систем продемонстрировал, что у большинства пациентов (64% в первой группе и 68% – во второй) отмечали вовлечение 1-4 систем. При этом полиорганное поражение (4 и более систем) зарегистрировано у 56% пациентов первой группы и лишь у 28% – второй, что свидетельствует о более тяжелой коморбидной нагрузке у лиц, получавших ГИБТ. Полученные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к ведению больных псориазом, учитывающего не только кожные проявления, но и сопутствующую соматическую патологию.

При оценке тяжести сопутствующей патологии по КРШ CIRS-G (Miller) выявили характерные особенности распределения различных категорий в исследуемых группах. В первой группе суммарный балл по категориям от 1 до 3 зафиксирован у 62% пациентов, во второй группе аналогичные значения наблюдали у 68% обследованных. Не имели ни одной одобренной категории (0 баллов) 2% (n=1) в первой группе и 14% (n=7) – во второй. Показатели высокой коморбидной нагрузки (4 балла и выше) зарегистрированы у 36% пациентов первой группы против 20% – во второй (Рис. 4).

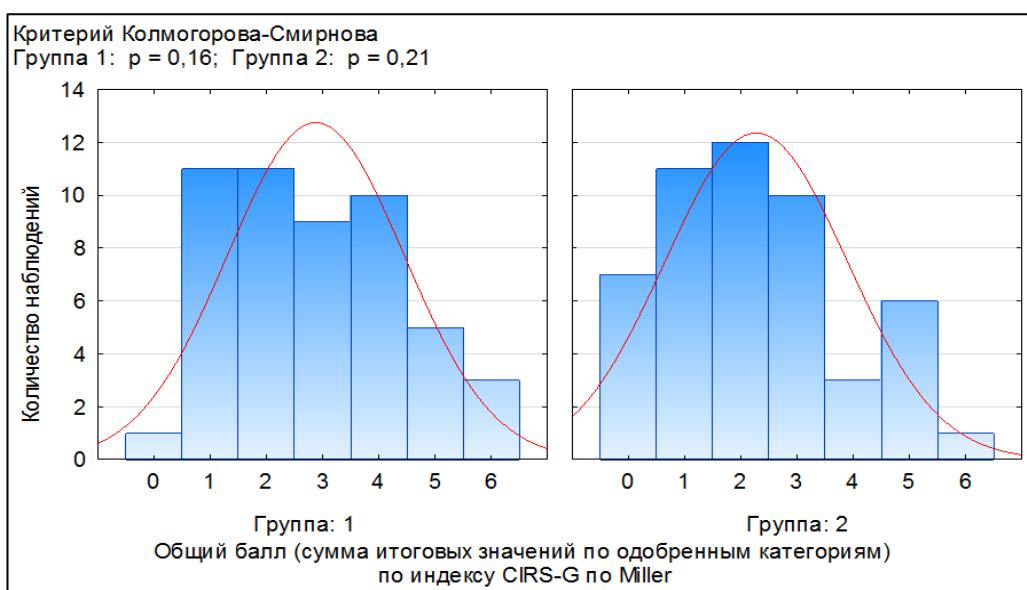


Рис. 4. Гистограммы распределений общего балла (сумма итоговых значений по одобрённым категориям) по индексу CIRS-G по Miller в группах наблюдения.

Анализ индекса тяжести с помощью кумулятивной рейтинговой шкалы CIRS-G по Miller (средние значения) свидетельствует, что 1 группу ($1,37 \pm 0,4$) составили пациенты с более высоким ИТ в каждой категории выраженности симптомов по сравнению с 2 группой ($0,96 \pm 0,44$) на уровне С3 ($p < 0,001$) (Рис. 5).

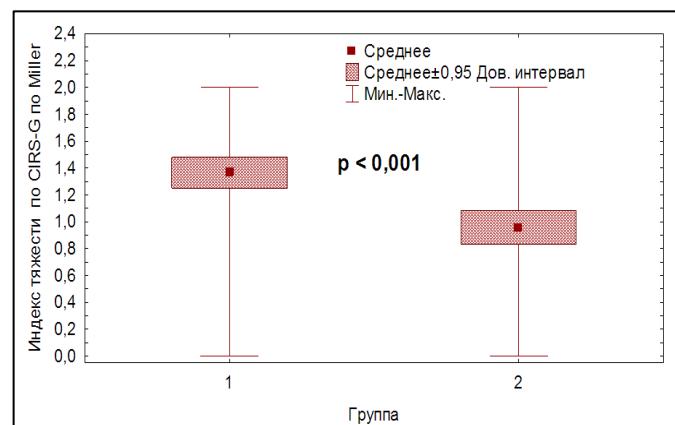


Рис. 5. Индекс тяжести CIRS-G по Miller в группах наблюдения.

Таким образом, при оценке сопутствующей и коморбидной патологии у пациентов с псориазом наблюдалась наибольшая частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и опорно-двигательного аппарата. Применение КРИШ CIRS-G обеспечило объективную оценку тяжести сочетанных заболеваний за счет комплексного анализа функционального состояния различных органов и систем. Полученное распределение демонстрирует статистически значимые различия в степени полиморбидности между группами, что подтверждает необходимость учета сопутствующей патологии при выборе тактики ведения пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Комплексная оценка тяжести течения псориаза требует учета полиморфности клинических проявлений, включая объективные параметры (распространенность и интенсивность кожного процесса) и субъективные данные (влияние на КЖ), а также особенности коморбидного фона у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. Интегральный подход необходим для обоснования оптимальной тактики ведения пациентов и оценки эффективности ГИБТ.

В рамках исследования проведен анализ прогностической значимости клинико-инструментальных показателей у 100 пациентов, получавших ГИБТ или ЦТ, с целью определения факторов, ассоциированных с достижением PASI75 к финальному визиту лечения. Применение метода логистической регрессии с последующим ROC-анализом позволило разработать прогностические модели с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности и установить пороговые значения исследуемых параметров. В результате идентифицированы С3 ($p < 0,1$) пороговых значений исходных показателей индексов PASI, DLQI, BSA и CIRS-G (по Miller), наиболее тесно коррелирующие с вероятностью достижения PASI75 на фоне проводимой терапии (табл. 6). Полученные данные имеют важное клиническое значение для оптимизации отбора пациентов на ГИБТ.

Таблица 6
Характеристики прогностической модели достижения PASI75 на 24-й неделе терапии на основе ROC-анализа (n=100)

Показатель	Пороговые значения	Индекс Юдена J	Точность	Чувствительность	Специфичность	p
Индекс PASI	21,3	1,26	0,62	0,67	0,6	0,019
Индекс BSA	25,3	1,23	0,62	0,61	0,63	0,055
Индекс DLQI	14	1,20	0,70	0,90	0,30	0,085
Индекс CIRS-G по Miller	1,25	1,27	0,59	0,51	0,77	0,015

Анализ распределения значений показателей (PASI, BSA, DLQI и CIRS-G по Miller) на базовом визите продемонстрировал зависимость вероятности достижения PASI75 на финальном визите лечения от исходных данных (табл. 7).

Таблица 7
Сравнительная эффективность терапии в зависимости от исходного клинического статуса: вероятность достижения PASI75 в группах выше и ниже порогового значения (n=100)

Показатель	Значение	*ОШ (метод Вульфа)	p	Вероятности достижения PASI75		p
				выше найденной границы, %	ниже найденной границы, %	
Индекс PASI	21,3	0,36 (95% ДИ: 0,15 – 0,86)	< 0,05	55,3	77,4	
Индекс BSA	25,3	0,44 (95% ДИ: 0,19 – 1,03)	> 0,05	56,8	75,0	
Индекс DLQI	14	2,29 (95% ДИ: 0,89 – 5,96)	> 0,05	71,4	52,2	
Индекс тяжести CIRS-G по Miller	1,25	3,20 (95% ДИ: 1,22 – 8,38)	< 0,05	81,6	58,1	

Эффективность терапии (достижение PASI75) на 24-й неделе была выше у пациентов с исходными показателями PASI и BSA ниже расчетного порога. В этих подгруппах ответ на лечение зафиксирован в 77,4% и 75,0% случаев соответственно. Среди больных с более высокими начальными значениями PASI и BSA положительный результат отмечали реже – в 55,3% и 56,8% случаев. Порог для ИТ по КРШ CIRS-G по Miller составил 1,25; при значениях ниже этого

уровня PASI75 достигался в 81,6% случаев. Вероятность ответа на терапию была выше (71,4%) у обследованных с изначально более низким КЖ (по DLQI) по сравнению с группой с высокими показателями DLQI (52,2%).

В дальнейшем с помощью логистической регрессии у 50 пациентов, получавших ГИБТ, выявлены факторы, связанные с достижением PASI75 уже к 12-й неделе ($p<0,1$). В результате определен тот же набор из четырех показателей. Метод ROC-анализа позволил установить для них пороговые значения, при которых вероятность достижения PASI75 на 12-й неделе терапии ГИБТ являлась наибольшей (табл. 8).

Таблица 8
Прогностические характеристики пороговых значений клинических индексов для достижения PASI75 на 12-й неделе терапии генно-инженерными биологическими препаратами (n=50)

Показатель	Значение	Индекс Юдена J	Точность	Чувствительность	Специфичность	p
Индекс PASI	27	1,48	0,80	0,64	0,85	0,007
Индекс BSA	32	1,39	0,78	0,55	0,85	0,003
Индекс DLQI	19	1,34	0,64	0,63	0,73	0,087
Индекс CIRS-G по Miller	1,25	1,59	0,78	0,77	0,82	0,002

Прогноз достижения PASI75 на промежуточном визите лечения ГИБТ показал высокую эффективность (86,8%) у пациентов с исходным PASI <27 . В противном случае (PASI ≥ 27) частота положительного ответа снижалась до 50,0%. Аналогичную закономерность наблюдали для индекса BSA: при значении ниже 32 целевой результат отмечали у 85,7% обследованных, а при BSA ≥ 32 – лишь у 37,5%. Порог для ИТ по КРШ CIRS-G по Miller определен на уровне 1,25. Терапия была наиболее успешной (93,1% случаев) при исходном CIRS-G $<1,25$, в то время как при его превышении эффективность падала до 57,1%. Вероятность ответа на лечение составила 88,0% для пациентов с более высокими исходными показателями DLQI и 68,0% – для лиц с более низкими значениями данного индекса (табл. 9).

Таблица 9

Влияние пороговых значений исходных индексов на эффективность генно-инженерной биологической терапии: достижение PASI75 к 12-й неделе (n=50)

Показатель	Значение	*ОШ (метод Вульфа)	р	вероятности достижения PASI75	
				выше найденной границы, %	ниже найденной границы, %
Индекс PASI	27	0,15 (95% ДИ: 0,03 – 0,66)	< 0,05	50,0	86,8
Индекс BSA	32	0,10 (95% ДИ: 0,02 – 0,53)	< 0,05	37,5	85,7
Индекс DLQI	19	3,45 (95% ДИ: 0,79 – 15,01)	> 0,05	88,0	68,0
Индекс CIRS-G по Miller	1,25	10,13 (95% ДИ: 1,9 – 54,13)	< 0,05	93,1	57,1

Таким образом, установлены пороговые значения ($p<0,1$) исходных показателей индексов PASI, DLQI, BSA и CIRS-G по Miller, ассоциированные с достижением PASI75 на 12-й и 24-й неделях лечения ГИБТ или ЦТ. Определен диапазон значений исходных показателей, соответствующий наибольшей вероятности достижения PASI75 при применении

ГИБТ: для индекса PASI – 21,3-27; для BSA – 25,3-32; для ИТ по КРШ CIRS-G по Miller – 1,25; для индекса КЖ DLQI – 14-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует клиническую значимость комплексного подхода к прогнозированию ответа на назначение ГИБТ у пациентов с псориазом. Полученные данные позволяют идентифицировать предикторы эффективного достижения целевого показателя PASI75 как на 12-й, так и на 24-й неделе лечения.

В качестве статистически значимых прогностических факторов были установлены пороговые значения ключевых клинико-инструментальных индексов. Эффективность терапии достоверно ассоциирована с исходными показателями площади поражения и тяжести кожного процесса: PASI – в диапазоне 21,3-27 и BSA – в диапазоне 25,3-32. Не менее важными предикторами оказались оценка коморбидного фона по КРШ CIRS-G (порог – 1,25) и влияние заболевания на качество жизни (DLQI – в диапазоне 14-19).

Таким образом, для оптимизации отбора пациентов и повышения вероятности успешного ответа на ГИБТ рекомендована предварительная интегральная оценка, включающая определение индексов PASI, BSA, DLQI и CIRS-G. Использование данных прогностических критериев при назначении ГИБТ позволяет обосновать выбор терапии у пациентов с тяжелыми формами псориаза и способствует персонализации лечения.

ЛИТЕРАТУРА

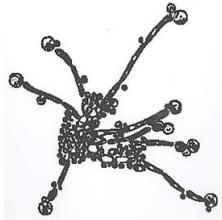
1. Кубанов А.А., Бакулов А.Л., Самцов А.В. и др. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (2): 15-28. [Kubanov A.A., Bakulev A.L., Samtsov A.V., et al. Netakimab – new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019; 95 (2): 15-28. (In Russ.)]. doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
2. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И., Острецова М.Н. Опыт ведения пациентов с псориазом, получающих таргетную терапию в период пандемии COVID-19. Медицинский Совет. 2020; (12): 10-16. [Potekaev N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Ostretsova M.N. Experience in managing psoriasis patients receiving targeted therapy during the COVID-19 pandemic. Medical Council. 2020; (12): 10-16. (In Russ.)]. doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-10-16
3. Клинические рекомендации «Псориаз»: утверждены Минздравом России (Электронный ресурс). М., 2023. [Clinical recommendations "Psoriasis": approved by the Ministry of Health of Russia (Electronic resource). Moscow, 2023]. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2/.
4. Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Руднева Н.С. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориазом и длительностью заболевания до 1 года: реализация стратегии раннего назначения генно-инженерной биологической терапии. Медицинский алфавит. 2024; (9): 19-25. [Kruglova L.S., Pereverzina N.O., Rudneva N.S. Efficacy of netakimab in patients with psoriasis and disease duration up to 1 year: implementation of a strategy for early prescription of genetic engineering biological therapy. Medical alphabet. 2024; (9):19-25. (In Russ.)]. doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-19-25
5. Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H., et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J. Am. Acad. Dermatol. 2019; 80 (4): 1029-1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057

6. Komossa K.S., Enk A., Heikenwälder M., et al. Cardiovascular comorbidity in psoriasis - psoriatic inflammation is more than just skin deep. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2023; 21 (7): 718-725. doi: 10.1111/ddg.15071
7. Hu Y., Chen Z., Gong Y., Shi Y. A review of switching biologic agents in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Clin. Drug Investig.* 2018; 38 (3): 191-199. doi: 10.1007/s40261-017-0603-3
8. Абдулганиева Д.И., Бакулов А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммунновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология*. 2018; 12 (3): 4-18. [Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12 (3): 4-18. (In Russ.)]. doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-4-18
9. Boehncke W.H. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front. Immunol.* 2018; 9: 579. doi: 10.3389/fimmu.2018.00579
10. Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Psoriasis: which therapy for which patient: psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (1): 27-40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057
11. Brusselaers N., Lagergren J. The charlson comorbidity index in registry-based research. *Methods Inf. Med.* 2017; 56 (5): 401-406. doi: 10.3414/ME17-01-0051
12. Lapteva E.S., Ariev A.L., Tsutsunava M.R., et al. Comorbidity/polymorbidity - problems of terminology and application of index indicators (review). *Adv. Gerontol.* 2021; 34 (3): 336-344. PMID: 34409811.
13. Сквортцова Н.В., Ковынин И.Б., Хальзов К.В. и др. Коморбидность и персонализированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2025; 13 (3): 322-334. [Skvortsova N.V., Kovynin I.B., Khalzov K.V., et al. Comorbidity and personalized treatment of multiple myeloma in real clinical practice. *Clinical oncohematology*. 2020; 13 (3): 322-34 (In Russ.)]. doi:10.21320/2500-2139-2020-13-3-322-334
14. Стругов В.В., Стадник Е.А., Вирц Ю.В. и др. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016; 9 (2): 162-175. [Strugov V.V., Stadnik E.A., Virts Yu.V., et al. Role of patient' sage and comorbidities in therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology*. 2016; 9 (2): 162-75 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-162-175
15. Aykac A., Baran O. Safety and efficacy of retrograde intrarenal surgery in geriatric patients by age groups. *Int. Urol. Nephrol.* 2020; 52 (12): 2229-2236. doi: 10.1007/s11255-020-02564-1
16. Kao S.L., Wang J.H., Chen S.C., et al. Impact of comorbidity burden on cognitive decline: a prospective cohort study of older adults with dementia. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2021; 50 (1): 43-50. doi: 10.1159/000514651
17. Бакулов А.Л., Самцов А.В., Соколовский Е.В. и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-085-7/PLANETA. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022; 98 (2): 42-52. [Bakulev A.L., Samtsov A.V., Sokolovskiy E.V., et al. Efficacy and safety profile of 2-year netakimab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in terms of the randomized double-blind placebo-controlled BCD-085-7/PLANETA clinical trial. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022; 98 (2): 42-52. (In Russ.)]. doi.org/10.25208/vdv1306
18. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф. и др. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; 92 (4): 33-38. [Kubanov A.A., Karamova A.E., Znamenskaya L.F., et al. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) in the evaluation of the clinical manifestations of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016; 92 (4): 33-38. (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-33-38
19. Жукова О.В., Касихина Е.И., Остредтова М.Н., Потекаев Н.Н. Новые возможности системной терапии бляшечного псориаза ингибитором ИЛ23p19 рисанкизумабом. *Медицинский Совет*. 2021; (8): 40-50. [Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Potekaev N.N. New possibilities of systemic therapy of plaque psoriasis with the IL23p19 inhibitor risankizumab. *Medical Council*. 2021; (8): 40-50. (In Russ.)]. doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-40-50
20. Abrouk M., Nakamura M., Zhu T.H., et al. The impact of PASI 75 and PASI 90 on quality of life in moderate to severe psoriasis patients. *J. Dermatolog. Treat.* 2017; 28 (6): 488-491. doi: 10.1080/09546634.2016.1278198
21. Egeberg A., Andersen Y.M.F., Thyssen J.P. Prevalence and characteristics of psoriasis in Denmark: findings from the Danish skin cohort. *BMJ Open*. 2019; 9 (3): e028116. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028116
22. Yeung H., Takeshita J., Mehta N.N., et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149 (10): 1173-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015

23. Mattei P.L., Corey K.C., Kimball A.B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014; 28(3):333-7. doi: 10.1111/jdv.12106
24. Багаева А.М., Бакунина Н.С., Тоскин И.А. Международный опыт включения оценки качества жизни больных с псориазом в систему мониторинга состояния здоровья населения: систематический обзор. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; 3: 355-392. [Bagaeva A.M., Bakunina N.S., Toskin I.A. International experience of including the assessment of the quality of life of patients with psoriasis in the public health monitoring system: systematic review. Modern problems of healthcare and medical statistics. 2022; 3: 355-392. (In Russ)]. doi:10.24412/2312-2935-2022-3-355-392
25. Lewis-Beck C., Abouzaid S., Xie L., et al. Analysis of the relationship between psoriasis symptom severity and quality of life, work productivity, and activity impairment among patients with moderate-to-severe psoriasis using structural equation modeling. Patient Prefer Adherence. 2013; 7: 199-205. doi: 10.2147/PPA.S39887

Поступила в редакцию журнала 31.10.25

Принята к печати 18.11.25



Для цитирования: Карякина Л.А., Кукушкина К.С. Кожные проявления при болезни Крона (клинический случай). Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 45-49. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-45-49

For citation: Karyakina L.A., Kukushkina K.S. Skin manifestations in Crohn's disease (clinical case). Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 45-49. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-45-49

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**Карякина Л.А. (доцент)*, Кукушкина К.С.
(дерматовенеролог)**

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии; Научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П.Н. Кашкина); Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен клинический случай гангренозной пиодермии при болезни Крона. Нередко поражение кожи предшествует манифестиации кишечной симптоматики или возникает параллельно с ней. Подчеркивается важность альянса взаимодействия между гастроэнтерологами и дерматологами.

Ключевые слова: болезнь Крона, гангренозная пиодермия, кожные проявления

SKIN MANIFESTATIONS IN CROHN'S DISEASE (CLINICAL CASE)

**Karyakina L.A. (associate professor),
Kukushkina K.S. (dermatovenereologist)**

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

The article presents a clinical case of pyoderma gangrenosum in Crohn's disease. Often, skin lesions precede or occur in parallel with the manifestation of intestinal symptoms. The importance of the alliance of interaction between gastroenterologists and dermatologists is emphasized.

Key words: Crohn's disease, pyoderma gangrenosum, skin manifestations

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Патологический процесс может развиваться в любом отделе пищеварительного тракта (от ротовой полости до анального отверстия) с преимущественной локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки [1].

Болезнь названа по имени американского гастроэнтеролога Баррила Бернарда Крона, который в 1932 г. вместе с двумя коллегами из Нью-Йоркской больницы Леоном Гинзбургом и Гордоном Оппенгеймером впервые описал 14 случаев заболевания.

По оценке различных авторов, от 6% до 40% всех пациентов с БК могут страдать от внекишечных проявлений. БК может возникнуть в любом возрасте, хотя чаще дебют заболевания приходится на возраст 15-30 лет [2]. Изменения кожи при воспалительных заболеваниях кишечника объясняются общими патогенетическими механизмами: гиперпродукцией интерлейкина-12 (IL) и интерферона гамма, синтезируемых Th1-лимфоцитами; IL-5 и IL-13, продуцируемых Th2-лимфоцитами; IL-17 – Th17-лимфоцитами [2].

Нередко поражение кожи предшествует манифестиации кишечной симптоматики или возникает параллельно с ней [1, 2].

Наиболее распространенные кожные проявления при болезни Крона: узловатая эритема, гангренозная пиодермия, поражение гениталий, афтозный стоматит. Представленные выше нозологии нередко связаны с воспалительной активностью в кишечнике и имеют общие патогенетические механизмы [3].

Узловатая эритема (УЭ) является наиболее распространенным кожным проявлением БК, поражающим примерно 4-15% пациентов. Клиническая картина УЭ характеризуется симметричными, эритематозными, горячими на ощупь, болезненными узлами диаметром от 1 до 5 см, локализующимися на передней поверхности голеней, и часто сопровождается системными симптомами, такими как лихорадка, озноб или артриты [3].

* Контактное лицо: Карякина Людмила Александровна,
e-mail: doka_KLA@mail.ru

Гангренозная пиодермия (ГП) – второе по распространенности кожное проявление БК, встречается примерно у 0,5-2,6% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). ГП является редким заболеванием, которое ежегодно диагностируется у 1-3 из 100 000 человек, одинаково поражает все возрастные группы как мужчин, так и женщин. Воспаления на коже часто возникают после травмы (паттергия) [4, 5].

Поражения могут быть одиночными или множественными, односторонними или двусторонними и способны захватывать площадь от нескольких сантиметров до размеров поверхности всей конечности. ГП часто возникает на разгибательной поверхности ног. Ранними клиническими проявлениями могут быть папулы, пустулы или узлы, которые имеют тенденцию к быстрому болезненному изъязвлению, с типичными сиреневатыми подрытыми краями и зоной перифокальной эритемы [4].

Афтоный стоматит наблюдается примерно у 10% пациентов и одинаково часто встречается как при неспецифическом язвенном колите, так и при БК [3]. Клинически характеризуется множественными круглыми или овальными болезненными язвами с желтым псевдомембранозным основанием и эритематозными границами [3]. Эти язвы обычно располагаются в слизистой оболочке щек или губ.

Поражение гениталий является специфическим проявлением БК и встречается в 20% случаев, характеризуется отеком, эритемой, трещинами, свищами или язвами на половых губах, мошонке или половом члене. Трещины нередко распространяются на стенку прямой кишки и кожу перианальной области, а язвы обычно обширные, вплоть до циркулярного дефекта анального канала [4, 5].

Цель работы: описание клинического случая болезни Крона с внекишечными кожными проявлениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент А., житель г. Санкт-Петербурга, 27 лет, в 2022 г. поступил в гастроэнтерологическое отделение больницы им. Петра Великого с жалобами на боли в животе, учащенный стул без патологических примесей. Из анамнеза известно, что считает себя больным с 2022 г., когда впервые появились следующие синдромы: диарейный с патологическими примесями (стул до 10 раз в сутки) и абдоминальный болевой. Лечился амбулаторно.

При госпитализации был установлен диагноз: болезнь Крона, илеоколит, подтвержденный данными фиброколоноскопии (ФКС) и гистологическим исследованием. Получал терапию преднизолоном, азатиоприном, салофальком, препаратами железа с хорошим клиническим эффектом. Спустя 4 месяца после

выписки из стационара самостоятельно прекратил лечение.

Обострение кишечной симптоматики отмечал с ноября 2023 г. В этот же момент в области живота появились болезненные пустулезные элементы, быстро сливающиеся между собой и трансформировавшиеся в язвенно-некротический дефект, наблюдался подъем температуры до 37,5 °C. Через 2 дня пациент заметил появление болезненного узла в левой подчелюстной области на месте травматизации бритвой, расцененного как абсцесс околоушной слюнной железы (Рис. 1). Хирургическое вскрытие, дренирование и лечение антибиотиками «абсцесса» оказались малоэффективными. Посев на микробиоту был отрицательным.



Рис. 1. Пациент А. Узел в левой подчелюстной области.

St. localis: в области нижней трети живота слева – крупный, глубокий болезненный язвенный дефект полигональной формы, багрово-фиолетового цвета с подрытыми краями, диаметром около 10 см с активными грануляциями в центре. Кожа вокруг него окружена нежным рубцом лиловатого оттенка. В левой подчелюстной и околоушной областях – очаги рубцовой деформации (Рис. 2).



Рис. 2. Пациент А. Язвенный дефект полигональной формы, багрово-фиолетового цвета.

При гистологическом исследовании кожного биоптата выявили периваскулярную лимфоцитарно-нейтрофильную инфильтрацию дермы, инфильтрацию сосудистой стенки нейтрофилами (Рис. 3). Заключение: гистологическая картина не противоречит диагнозу «гангренозная пиодермия».

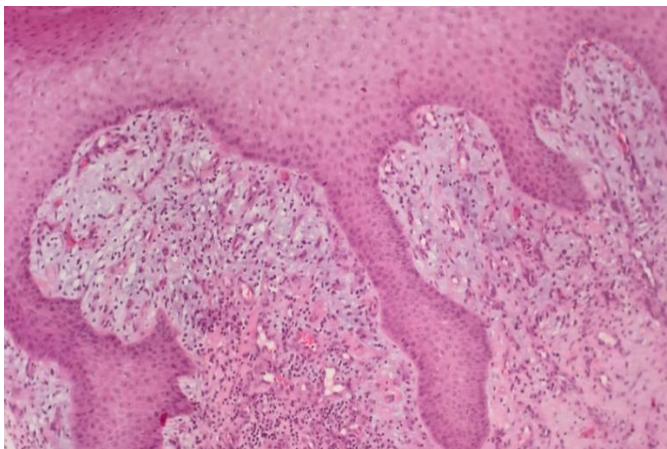


Рис 3. Пациент А. Гистологическое исследование кожного биоптата.

В анализе крови обнаружены нейтрофильный лейкоцитоз и анемия легкой степени (гемоглобин – 93,0 г/л).

В биохимическом анализе крови: выраженные воспалительные изменения (С-реактивный белок – 248,90 мг/л, общий белок – 60,00 г/л, ферритин – 208,70 мкг/л).

В коагулограмме наблюдали нарушения свертываемости крови (протромбин по Квику – 64%, МНО – 1,3, Д-димер – 0,614 мкг/мл).

В копрограмме отмечены воспалительные изменения (лейкоциты – 10-20 в поле зрения, эритроциты – 2-5 в поле зрения). В общем анализе мочи – без отклонений.

На основании жалоб, данных клинической картины, лабораторного и гистологического исследований пациенту был выставлен диагноз: Болезнь Крана. Внекишечные проявления: гангренозная пиодермия, язвенная форма. Направлен на гастроэнтерологическое отделение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гангренозная пиодермия относится к тяжелым кожным проявлениям ВЗК, характеризуется хроническими неинфекционными некротическими очагами на коже [5].

ГП с позиции гастроэнтерологов традиционно рассматривается как внекишечное проявление ВЗК, связанное с активностью кишечного процесса [6]. Однако существуют разногласия относительно корреляции между ГП и активностью ВЗК, поскольку она может быть параллельной активности ВЗК или протекать независимо [4].

Согласно данным мета-анализа States V. с коллегами, оценивших кумулятивную когорту из 61695 пациентов с ВЗК, гангренозная пиодермия часто встречается у лиц женского пола, страдающих БК, вместе с глазными внекишечными проявлениями [7]. В рандомизированном когортном швейцарском исследовании установлено, что у пациентов с БК в основном имели место следующие кожные проявления: 1,6% страдали гангренозной пиодермии, 7,6% – узловатой эритемой 12,9% – афтозными язвами [8]. Полученные результаты свидетельствуют, что молодые пациенты, преимущественно женщины, с положительным семейным анамнезом ВЗК могут подвергаться повышенному риску возникновения кожных проявлений и нуждаются в тщательном обследовании на предмет выявления последних [4, 5].

В полногеномном исследовании приведены данные об общих генах предрасположенности к БК и ГП, таких как IL-8Ra, MUC17 и MMP24 [8].

Guenova E. с соавторами выполнили гистологический и иммунофлуоресцентный анализ у больного с ГП. Они выявили повышение экспрессии IL-23A по сравнению со здоровой кожей и наличие белка IL-23 в образцах тканей пациента при отсутствии значимых различий экспрессии IL-12A и IL-17A и пришли к выводу, что IL-23 может играть существенную роль в патогенезе ГП [9]. Клиническая картина ГП весьма разнообразна. Чаще всего выделяют классическую язвенную, пустулезную, буллезную и вегетирующую формы [5]. Некоторые авторы описывают также перистомальную (как вариант – послеоперационную), генитальную, злокачественную и внекожные формы [3, 6].

При БК охарактеризованы в основном классическая, буллезная, пустулезная и перистомальная формы ГП [5,9-11]. Локализация ГП при БК может

быть различной, но чаще наблюдается на нижних конечностях [11]. До 75% случаев ГП связано с системными заболеваниями, среди которых превалируют заболевания кишечника [5].

Нередко в диагностике помогает наличие патергии, чрезмерная реакция на незначительную травму отмечается у трети пациентов с гангренозной пиодермии [9].

При ГП язвы являются одними из наиболее болезненных [5, 7].

В описанном нами клиническом случае, подъем температуры до субфебрильных цифр, наличие болезненного узла в левой подчелюстной области на месте травматизации бритвой, ошибочно принятое за абсцесс, неэффективность последующей антибиотикотерапии, отрицательный ответ бактериального посева из очага поражения на коже заставили врачей усомниться в ранее поставленном диагнозе и расценить данные изменения как положительный тест на патергию.

Диагностика ГП должна состоять из сбора полного анамнеза, данных физикального обследования, гистологического исследования [7].

Отметим, что биопсия кожи должна захватывать активную границу язвы и проникать глубоко в подкожную ткань. Целесообразно проведение культурального исследования тканей, чтобы исключить бактериальные, атипичные микобактериальные и глубокие грибковые инфекции, однако общепринятых диагностических критериев гангренозной пиодермии не существует.

В помощь врачам-дерматологам разработаны в 2019 г. и опубликованы критерии PARACELSUS (Progressing disease, Assessment of relevant differential diagnoses, Reddish-violaceous wound border, Amelioration by immunosuppression, Characteristic irregular shape, Extreme pain, Localization at site of trauma, Suppurative inflammation, Undermined border, Systemic

disease associated). В них учитывается прогрессирующее течение заболевания, клинические особенности (неровные края язвы, иногда обретающей причудливую форму, красно-фиолетовый край язвы, выраженная болезненность, наличие патергии); данные гистопатологического исследования, наличие системного заболевания для ГП. Специфичность признаков отражена в количестве баллов, присвоенных каждому. Интерпретация результатов по количеству баллов: оценка суммы баллов от 10 и выше – ГП очень вероятна, менее 10 – маловероятна [12].

Таким образом, в представленном нами клиническом случае акцент в диагностике базировался, прежде всего, на клинической картине, данных гистологического, бактериологического исследования, а также на наличии сопутствующей кишечной симптоматики, что и позволило верифицировать гангренозную пиодермию как кожное проявление болезни Крона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение кожи при болезни Крона объясняется общими патогенетическими механизмами.

Внекишечные проявления могут появляться задолго до развития кишечной симптоматики при БК и вести клинициста по ошибочному пути, затрудняя постановку диагноза.

Представленный в статье клинический случай подчеркивает важность междисциплинарного подхода и преемственности между врачами разных специальностей в диагностике БК.

Знание и своевременная диагностика внекишечных проявлений при воспалительных заболеваниях кишечника могут предупредить развитие тяжелых форм и повысить качество жизни больных в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Болезнь Крона». Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». 2020 г. [Clinical guidelines for Crohn's Disease. All-Russian public organization "Association of Coloproctologists of Russia". 2020. (In Russ.)].
2. Pellicer Z., Santiago J.M., Rodriguez A., et al. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol. 2012; 25 (1): 21-26. PMID: 24713996
3. Gravina A.G., Federico A., Ruocco E., et al. Crohn's disease and skin. United European Gastroenterol J. 2016; 4 (2): 165-71. doi: 10.1177/2050640615597835
4. Адаскевич В.П. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 603–608. [Adaskevich UP. Pyoderma gangrenosum: current state of the problem. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 603-608. (In Russ.)]. doi:10.26442/20751753.2021.8.201054
5. Якубовский А.В., Соколовский Е.В. Гангренозная пиодермия при воспалительных заболеваниях кишечника. Фарматека. 2023; 30 (8): 52-58. [Yakubovsky A.V., Sokolovskiy E.V. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. Farmateka. 2023; 30 (8): 52-58. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2023.8.52- 58
6. Guillot L., D'Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review. Journal of Crohn's and Colitis. 2021; 1236-1243. doi:10.1093/ecco-jcc/jja260

7. States V., O'Brien S., Rai J.P., et al. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65 (9): 2675-85. doi:10.1007/s10620-019-05999-4
8. Roth N., Biedermann L., Fournier N., et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0210436. doi: 10.1371/journal.pone.0210436
9. Guenova E., Teske A., Fehrenbacher B., et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol.* 2011; 147 (10): 1203-5. doi: 10.1001/archdermatol.2011.168
10. Chen B., Li W., Qu B. Practical aspects of the diagnosis and management of pyoderma gangrenosum *Front. Med.* 2023; 10: 1134939. doi: 10.3389/fmed.2023.1134939
11. Leal J.M., de Souza G.H., Marsillac P.F., Gripp A.C. Skin manifestations associated with systemic diseases - Part II. *An Bras Dermatol.* 2021; 96 (6): 672-687. doi: 10.1016/j.abd.2021.06.003
12. Jockenhöfer F., Wollina U., Salva K.A., et al. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br. J. Dermatol.* 2019; 180 (3): 615-20. doi: 10.1111/bjd.16401

Поступила в редакцию журнала 6.11.25

Принята к печати 02.12.25



Для цитирования: Никитина Ю.И., Корнишева В.Г., Гулордава М.Д., Разнатовский К.И. Влияние возраста начала заболевания на эпидемиологию и клинические проявления псориаза у пациентов старше 60 лет. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 50-59.
doi:10.24412/1999-6780-2025-4-50-59

For citation: Nikitina Yu.I., Kornisheva V.G., Gulordava M.D., Raznatovsky K.I. The influence of age at disease onset on the epidemiology and clinical manifestations of psoriasis in patients over 60 years of age. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4):50-59. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-50-59

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСОРИАЗА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Никитина Ю.И. (аспирант), Корнишева В.Г. (профессор)*, Гулордава М.Д. (зав. отд.), Разнатовский К. И. (зав. кафедрой)

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

В клинической практике значение классификации псориаза в зависимости от возраста начала заболевания (ранний дебют – до 40 лет, поздняя манифестация – после 40 лет) при ведении пациентов пожилого и старческого возраста часто остается недооцененным. В рамках настоящего исследования предложен новый взгляд на стратификацию псориаза у лиц старше 60 лет, демонстрирующий, что возраст начала заболевания имеет важное практическое значение для формирования клинико-эпидемиологического профиля у этой категории пациентов. Выявили значимые различия в наследственной предрасположенности, спектре клинических форм и первичной локализации поражений между группами с ранним и поздним дебютом дерматоза. Эти фенотипические особенности обосновывают необходимость внедрения дифференцированного подхода к диагностике и лечению псориаза у данной возрастной группы пациентов, что вносит вклад в развитие персонализированной помощи в гериатрической дерматологии.

Ключевые слова: псориаз, возраст манифестации, пациенты пожилого и старческого возраста, гериатрическая дерматология, клинико-эпидемиологические характеристики

THE INFLUENCE OF AGE AT DISEASE ONSET ON THE EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF PSORIASIS IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE

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

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

In clinical practice, the importance of classifying psoriasis depending on the age of onset of the disease (early onset – before 40 years, late manifestation – after 40 years) in the management of elderly and senile patients often remains underestimated. Within the framework of this study, a new view on the stratification of psoriasis in people over 60 years of age is proposed, demonstrating that the age of onset of the disease is of great practical importance for the formation of a clinical and epidemiological profile in this category of patients. Significant differences in hereditary predisposition, the spectrum of clinical forms and the primary localization of lesions between groups with early and late onset of dermatosis were revealed. These phenotypic features justify the need to introduce a differentiated approach to the diagnosis and treatment of psoriasis in this age group of patients, which contributes to the development of personalized care in geriatric dermatology.

Key words: psoriasis, age at onset, elderly patients, geriatric dermatology, clinical and epidemiological characteristics, disease phenotype

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

ВВЕДЕНИЕ

Впервые классификация псориаза в зависимости от возраста начала заболевания была предложена Henseler T. и Christophers E. в 1985 г. [1]. В рамках новой систематизации псориаз с ранним началом (early-onset psoriasis, EOP) характеризовался манифестиацией заболевания до достижения 40-летнего возраста, в то время как для псориаза с поздним началом (late-onset psoriasis, LOP) был характерен дебют после 40-лет [1]. Позднее в структуре заболеваемости псориазом было выявлено бимодальное распределение возраста манифестиации с двумя отчетливыми пиками в диапазонах 30-39 и 60-69 лет [2, 3]. Валидность предложенной стратификации подтверждена результатами крупномасштабных зарубежных исследований [4-7], пороговое значение в 40 лет на современном этапе признается подавляющим большинством экспертов и широко используется в эпидемиологических, клинических и фармакогенетических исследованиях [4-12]. В Российской Федерации классификация псориаза по возрасту манифестиации заболевания была принята Министерством здравоохранения и включена в федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом [13].

Изучение клинико-эпидемиологических особенностей заболевания у лиц пожилого и старческого возраста представляет значительный интерес для современной дерматовенерологии в связи с демографическим старением населения и увеличением абсолютного числа пациентов данной возрастной группы [14-17]. В Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики, наблюдается тенденция к увеличению данного показателя среди лиц старше трудоспособного возраста [17]. По данным регистра больных псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов, пациенты старше 60 лет остаются недостаточно представленными в рандомизированных клинических исследованиях в связи с ограничениями по сопутствующим заболеваниям и полипрагмазии [18], вследствие чего в отечественной и зарубежной литературе возникает дефицит данных об особенностях клинической картины в зависимости от возраста манифестиации псориаза у данной группы больных.

Цель работы: изучить влияние возраста начала заболевания на клинико-эпидемиологические характеристики у пациентов пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) с псориазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Провели когортное исследование комбинированного дизайна, включавшее ретроспективный и проспективный этапы, с участием пациентов старших возрастных групп с псориазом средней степени тяжести и тяжёлого течения, проходивших стационарное лечение на 1 дерматологическом отделении в НИИ

медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в период с 2020 по 2024 гг. Ретроспективная часть работы охватывала четырехлетний интервал наблюдения (2020-2023 гг.), проспективный этап исследования осуществляли в течение 2024 г.

Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз псориаза, возраст больных на момент наблюдения старше 60 лет, наличие данных о возрасте дебюта заболевания. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста манифестиации заболевания: группу псориаза I типа (раннего дебюта) составили лица с возрастом начала заболевания, не превышающим 40 лет; группу псориаза II типа (позднего дебюта) – с возрастом манифестиации заболевания 40 лет и более.

Методология исследования предполагала учёт каждого уникального пациента в каждом календарном году отдельно, формируя показатель пациентогода наблюдения, широко применяемый в эпидемиологии для оценки динамики заболеваемости. Множественные госпитализации одного больного в течение календарного года для расчёта анамнестических и демографических характеристик учитывали как единичный случай, тогда как для характеристики клинической картины и при расчёте индексов тяжести заболевания анализировали все эпизоды госпитализации, что позволило оценить эволюцию клинических форм псориаза и динамику тяжести течения дерматоза с учётом его рецидивирующего характера. Клиническая оценка включала определение типа псориаза согласно классификации Международной федерации ассоциаций псориаза (IFPA), документирование всех клинических форм и локализаций патологического процесса, а также определение топографии первичных высыпаний. Для оценки тяжести псориатического процесса использовали валидированные клинико-метрические индексы, широко применяемые в международной клинической практике и научных исследованиях: индекс площади и тяжести поражения (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) и показатель площади поражения поверхности тела (Body Surface Area, BSA).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью методов описательной статистики и программного обеспечения «Microsoft Office 2021» и «StatTech». Количественные показатели представлены в формате среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиана с интерквартильным размахом ($Me [Q_1; Q_3]$) в зависимости от типа распределения. Для оценки достоверности различий количественных признаков между группами применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Расчитывали 95-процентные доверительные интервалы (95% ДИ) для средних значений с использованием t-распределения и для биномиальных пропорций методом Уилсона. Статистическую значимость различий категориальных переменных оценивали с помощью

критерия χ^2 Пирсона. Для характеристики гендерного распределения в отдельные годы наблюдения вычисляли отношения шансов (ОШ) по сравнению с общей структурой выборки. Для оценки силы связи между категориальными переменными рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами. Вычислены показатели центральной тенденции (медиана) и меры рассеяния (квартили, диапазон). Коэффициент повторных наблюдений рассчитан как отношение общего количества пациенто-лет к числу уникальных пациентов за период исследования. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика выборки.

За период наблюдения с 2020 по 2024 гг. совокупный объем выборки лиц пожилого и старческого возраста с псориазом, имевших различный возраст манифестации заболевания, составил 296 пациенто-лет, что соответствовало 167 уникальным пациентам. Группа псориаза I типа (раннего дебюта) составила 127 пациенто-лет (42,9%) – 68 уникальных пациентов; группа псориаза II типа (позднего дебюта) – 169 пациенто-лет (57,1%), т.е. 99 уникальных пациентов. Коэффициент повторных наблюдений в группе ранней манифестации был равен 1,87, в группе позднего дебюта – 1,71.

При анализе демографической структуры выявили определенные различия в гендерном распределении между изученными группами, которые, однако, не достигли статистической значимости ($\chi^2=0,74$; $p=0,39$; табл. 1).

В группу раннего начала заболевания вошли 53 мужчины (41,7%) и 74 женщины (58,3%), соотношение – 1,40 : 1; в группу поздней манифестации – 79 мужчин (46,7%) и 90 женщин (53,3%), соотношение – 1,14 : 1.

Средний возраст пациентов на момент исследования в группе раннего дебюта псориаза составил $67,35\pm5,33$ года при 95% ДИ от 66,41 до 68,28 года, медиана – 66 лет, возрастной диапазон варьировал от 61 до 82 лет; в группе позднего дебюта – $68,25\pm5,02$ года при 95% ДИ от 67,49 до 69,01 года, медиана – 67,0 лет с интерквартильным диапазоном [64,0; 72,0]. При сравнительном анализе выявили статистически значимые различия в среднем возрасте между группами ($t=2,14$; $p=0,033$). Кроме того, обнаружены статистически значимые различия в среднем возрасте между мужчинами и женщинами в группе раннего дебюта ($66,06\pm4,19$ года против $68,27\pm5,87$ года; $t=2,34$; $p=0,0204$); в группе позднего дебюта – лишь на уровне статистической тенденции ($67,44\pm4,74$ года против $68,96\pm5,18$ года; $t=1,96$; $p=0,0505$). Детальная сравнительная характеристика клинико-эпидемиологических показателей представлена в таблице 1.

Таблица 1
Сводная сравнительная характеристика пожилых пациентов с псориазом раннего и позднего дебюта

Показатель	Ранний дебют (n=127)	Поздний дебют (n=169)
Количество пациенто-лет наблюдения	127 (42,9%)	169 (57,1%)
Количество уникальных пациентов	68	99
Коэффициент повторных наблюдений	1,87	1,71
Распределение по полу:		
Мужчины, n (%)	53 (41,7%)	79 (46,7%)
Женщины, n (%)	74 (58,3%)	90 (53,3%)
Соотношение Ж : М	1,40:1	1,14:1
Возраст на момент наблюдения (годы):		
Среднее значение (M±SD)	$67,35\pm5,33$	$68,25\pm5,02$
95% ДИ	[66,41; 68,28]	[67,49; 69,01]
Медиана [Q ₁ ; Q ₃]	66	67,0 [64,0; 72,0]
Возрастной диапазон	61–82	61–85
Средний возраст мужчин, лет (M±SD)	$66,06\pm4,19$	$67,44\pm4,74$
Средний возраст женщин, лет (M±SD)	$68,27\pm5,87$	$68,96\pm5,18$
Значимость различий по полу внутри группы	$p=0,0204^*$	$p=0,0505$

Примечание: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; Q₁ – первый квартиль; Q₃ – третий квартиль; Ж:М – соотношение женщин к мужчинам. Коэффициент повторных наблюдений рассчитан как отношение общего количества пациенто-лет к числу уникальных пациентов.

* – различия статистически значимы при $p<0,05$.

Характеристики течения заболевания.

Суммарное количество эпизодов госпитализации за исследуемый пятилетний период составило 234 случая для группы раннего начала и 280 – для группы поздней манифестации псориаза; среднее количество госпитализаций на одного пациента в год: 1,84 эпизода – для группы ранней манифестации и 1,66 – для группы позднего дебюта (табл. 2).

Таблица 2
Сравнительная характеристика течения заболевания и анамнестических данных

Показатель	Ранний дебют (n=127)	Поздний дебют (n=169)
Возраст дебюта, лет (M±SD)	$26,0\pm9,3$	$57,0\pm8,1^{***}$
Возраст диагноза, лет (M±SD)	$33,2\pm16,5$	$58,8\pm7,9^{***}$
Длительность течения, лет (M±SD)	$41,9\pm11,5$	$12,0\pm8,3^{***}$
Семейный анамнез (+), n (%)	37 (29,1%)	29 (17,2%)*
Количество госпитализаций за период	234	280
Среднее количество госпитализаций на 1 пациента в год	1,84	1,66
BSA, % (M±SD)	$42,1\pm27,9$	$44,6\pm26,7$
PASI, баллы (M±SD)	$26,5\pm18,5$	$27,9\pm17,5$

Примечание: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; BSA – площадь поражения поверхности тела; PASI – индекс площади и тяжести псориаза. * – $p<0,05$; *** – $p<0,001$ при сравнении с группой раннего дебюта.

Средний возраст дебюта псориаза в группе раннего начала дерматоза составил $26,0 \pm 9,3$ лет, в то время как в группе поздней манифестации – $57,0 \pm 8,1$ лет. При статистическом анализе выявили высоко значимые различия между группами по возрасту начала заболевания ($t=29,18$; $p<0,0001$), что полностью согласуется с клинической классификацией псориаза на основании возраста манифестации. Средний возраст постановки диагноза в группе раннего начала составил $33,2 \pm 16,5$ лет, в группе позднего начала – $58,8 \pm 7,9$ лет ($t=15,43$; $p<0,0001$). Интервал между манифестацией заболевания и верификацией диагноза определен в среднем как 7,2 года для группы раннего начала и 1,8 года – для группы позднего начала.

Средняя длительность течения заболевания к моменту наблюдения демонстрировала существенные различия между группами: $41,9 \pm 11,5$ лет – в группе раннего начала и $12,0 \pm 8,3$ лет – в группе позднего начала ($t=24,94$; $p<0,0001$), что является закономерным следствием различного возраста манифестации псориаза. Положительный семейный анамнез по псориазу отмечали у 37 пациентов в группе раннего дебюта (29,1%) и у 29 – в группе позднего дебюта (17,2%), при этом различия достигли статистической значимости ($\chi^2=5,33$; $p=0,021$) (табл. 2).

При оценке тяжести псориатического процесса по индексам PASI и BSA не обнаружено статистически значимых различий между группами раннего и позднего дебюта ($t=0,65$; $p=0,523$ – для PASI; $t=0,73$; $p=0,466$ – для BSA). Средний показатель BSA составил $42,1 \pm 27,9\%$ в группе раннего начала заболевания и $44,6 \pm 26,7\%$ – в группе поздней манифестации, что соответствует критериям среднетяжёлого и тяжёлого течения псориаза; средний индекс PASI – $26,5 \pm 18,5$ баллов в группе с ранней манифестацией заболевания и $27,9 \pm 17,5$ баллов – в группе позднего дебюта (табл. 2).

При анализе гендерных различий в показателях тяжести течения псориаза выявили статистические значимые различия в группе раннего начала заболевания: у женщин средний показатель BSA составил $47,4 \pm 28,1\%$, что превышало соответствующий показатель у мужчин ($34,4 \pm 26,1\%$; $t=2,32$; $p=0,0214$). Аналогичную закономерность наблюдали для индекса PASI: у женщин – $30,2 \pm 19,2$ баллов, у мужчин – $21,1 \pm 16,4$ баллов ($t=2,01$; $p=0,0463$). В группе позднего начала гендерные различия в индексах тяжести не достигали статистической значимости.

В топографической структуре первичных локализаций псориатических высыпаний преобладало поражение кожи конечностей в обеих группах, однако частота данной локализации была статистически значимо выше в группе с поздней манифестацией заболевания, составив 82,8% против 67,7% в группе раннего дебюта псориаза ($\chi^2=8,37$; $p=0,004$; ОШ=2,30; 95% ДИ: 1,33-3,97). Поражение волосистой части головы значительно чаще регистрировали в группе раннего дебюта псориаза по сравнению с группой поздней манифестации – 33,1% против 17,8% соответственно ($\chi^2=8,43$; $p=0,004$; ОШ=2,29; 95% ДИ: 1,33-3,93). Частота вовлечения кожи туловища была сопоставимой между группами и составила 28,3% в группе раннего начала дерматоза и 21,3% – в группе поздней манифестации, без статистически значимых различий ($\chi^2=1,84$; $p=0,176$). Поражение складок кожи и изменения ногтевых пластин выявляли редко в обеих когортах без значимых межгрупповых различий. Множественную локализацию с одновременным поражением трёх и более анатомических зон наблюдали у 22,8% пациентов в группе раннего начала и у 16,6% – в группе позднего дебюта ($\chi^2=1,76$; $p=0,185$), при этом статистически значимых различий между группами не обнаружено. Полученные данные представлены на рисунках 1, 2.

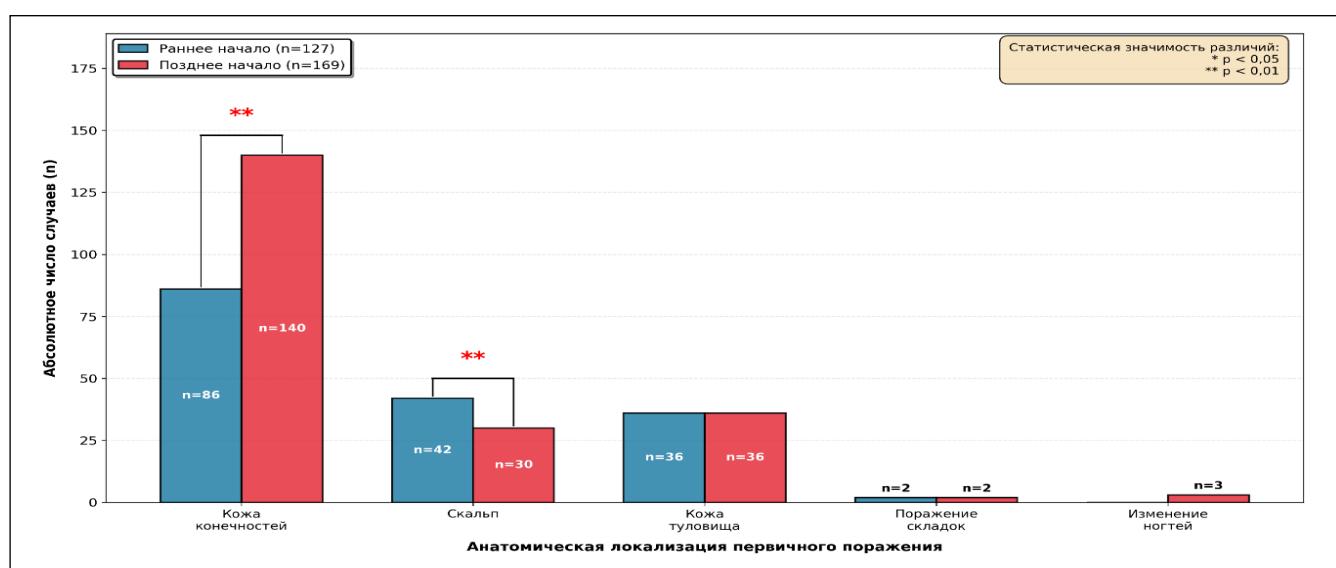


Рис. 1. Абсолютные показатели топографической структуры первичных локализаций псориатических высыпаний у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от возраста манифестации заболевания.

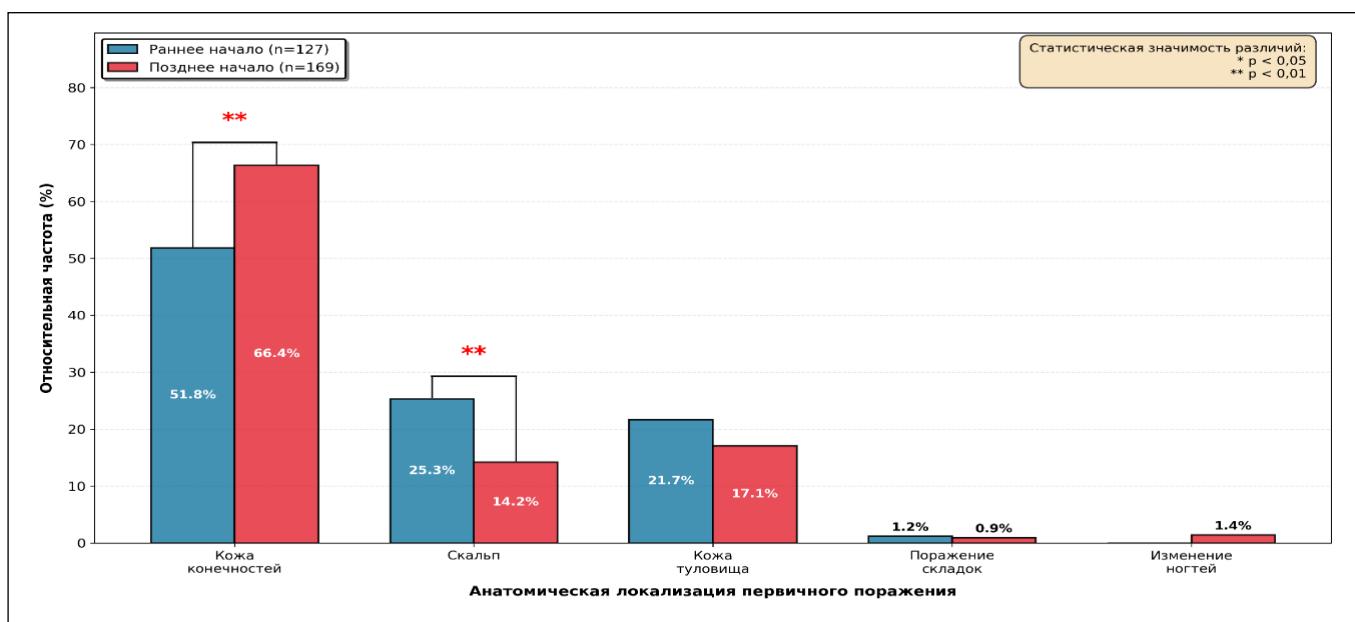


Рис. 2. Относительный показатели топографической структуры первичных локализаций псoriатических высыпаний у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от возраста манифестации заболевания.

Спектр клинических форм псoriаза.

При анализе спектра клинических форм псoriаза отмечали существенные различия между группами с ранней и поздней манифестацией заболевания (табл. 3). Бляшечный псoriаз являлся доминирующей формой в обеих группах, однако его абсолютная представленность различалась: 100,0% – в группе раннего начала против 88,2% (95% ДИ: 82,4-92,2%) – в группе позднего дебюта ($\chi^2=16,54$; $p<0,001$). Данное различие обусловлено наличием в группе поздней манифестации пациентов с изолированными формами псoriаза, не сопровождающимися типичными бляшечными высыпаниями.

Псoriатическая ониходистрофия имела значительно более высокую распространенность в группе раннего дебюта – 65,4% (95% ДИ: 57,1-73,6%) против 40,8% (95% ДИ: 33,7-48,4%) – в группе позднего начала заболевания (ОШ=2,74; 95% ДИ: 1,71-4,40; $\chi^2=18,32$; $p<0,001$). Псoriатический артрит выявляли с сопоставимой частотой в обеих группах: 34,6% (95% ДИ: 26,4-42,9%) – в группе раннего дебюта и 25,4% (95% ДИ: 19,5-32,5%) – в группе поздней манифестации (ОШ=1,56; 95% ДИ: 0,94-2,58; $\chi^2=2,80$; $p=0,09$).

Примечательно, что в группе пациентов с ранним началом заболевания полностью отсутствовали пустулезные формы псoriаза, при этом их распространенность в группе пациентов с поздним дебютом составила 11,8% (95% ДИ: 7,8-17,6%) ($p<0,001$ по точному критерию Фишера). В противоположность этому, псoriатическую эритродермию наблюдали у 3 пациентов (2,4%; 95% ДИ: 0,0-5,0%) исключительно в группе с ранней манифестацией.

Инверсный псoriаз демонстрировал тенденцию к более высокой распространенности в группе раннего начала заболевания, составив 18,9% (95% ДИ: 12,1-25,7%), против 10,7% (95% ДИ: 6,8-16,2%) в

группе позднего дебюта ($\chi^2=4,12$; $p=0,042$; ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,02-3,73). Ладонно-подошвенный псoriаз регистрировали с сопоставимой частотой в обеих группах: 5,5% (95% ДИ: 1,5-9,5%) – в группе раннего начала заболевания и 7,1% (95% ДИ: 4,1-12,0%) – в группе поздней манифестации ($\chi^2=0,34$; $p=0,558$). Эксудативную форму псoriаза выявляли у 2,4% (95% ДИ: 0,0-5,0%) пациентов в группе раннего дебюта и у 4,7% (95% ДИ: 2,4-9,1%) – в группе позднего начала заболевания ($\chi^2=1,18$; $p=0,277$). Каплевидный псoriаз обнаруживали редко в обеих когортах: 1,6% (95% ДИ: 0,0-3,7%) – в группе раннего дебюта и 2,4% (95% ДИ: 0,9-5,9%) – в группе поздней манифестации ($\chi^2=0,25$; $p=0,615$; табл. 3).

Таблица 3
Сравнительная характеристика клинических форм псoriаза в зависимости от возраста дебюта заболевания

Клиническая форма	Ранний дебют, n (%) [95% ДИ]	Поздний дебют, n (%) [95% ДИ]
Бляшечный псoriаз	127 (100,0%) [100,0-100,0]	149 (88,2%)*** [82,4-92,2]
Псoriатическая ониходистрофия	83 (65,4%) [57,1-73,6]	69 (40,8%)*** [33,7-48,4]
Псoriатический артрит	44 (34,6%) [26,4-42,9]	43 (25,4%) [19,5-32,5]
Инверсный псoriаз	24 (18,9%) [12,1-25,7]	18 (10,7%) [6,8-16,2]
Пустулезный псoriаз	0 (0,0%) [0,0-0,0]	20 (11,8%)*** [7,8-17,6]
Ладонно-подошвенный	7 (5,5%) [1,5-9,5]	12 (7,1%) [4,1-12,0]
Эксудативный	3 (2,4%) [0,0-5,0]	8 (4,7%) [2,4-9,1]
Каплевидный	2 (1,6%) [0,0-3,7]	4 (2,4%) [0,9-5,9]
Псoriатическая эритродермия	3 (2,4%) [0,0-5,0]	0 (0,0%) [—]

Примечание: ДИ – доверительный интервал, рассчитанный методом Уилсона. *** – $p<0,001$ при сравнении с группой раннего дебюта (критерий χ^2 Пирсона).

ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре исследуемой когорты преобладали больные с поздним дебютом псориаза, составив 57,1% от общего числа пациенто-лет наблюдения, против 42,9% пациенто-лет – с ранней манифестацией, что отличается от результатов, полученных Chen C. с соавторами [5], продемонстрировавших значительное преобладание позднего начала заболевания в гериатрической популяции с соотношением 79,9% к 20,1%. Относительно высокая доля лиц с ранним дебютом псориаза в нашем исследовании объясняется спецификой формирования выборки на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, специализирующегося на стационарном лечении среднетяжёлого и тяжёлого псориаза. Кроме того, более высокий коэффициент повторных случаев в группе раннего дебюта (1,87 против 1,71) свидетельствует о более частой потребности в стационарном лечении у данной категории пациентов, что косвенно указывает на более тяжёлое и рецидивирующее течение заболевания.

Статистически более высокая частота положительного семейного анамнеза в группе ранней манифестации (29,1% против 17,2%; $p=0,021$) подтверждает роль генетической предрасположенности в патогенезе псориаза I типа. Выявленные различия согласуются с литературными данными о тесной ассоциации раннего дебюта заболевания с аллелем HLA-Cw6 [3, 19-21]. Фундаментальным отличием псориаза II типа является значительно сниженная генетическая предрасположенность к развитию этого дерматоза, что подтверждается значительно более низкой частотой встречаемости аллеля HLA-Cw6 [1, 19, 20]. Отсутствие отягощенного семейного анамнеза составляет характерную особенность псориаза позднего дебюта [22], что указывает на преимущественно спорадический характер заболевания с доминированием средовых триггерных факторов над генетическими факторами. В проведенном нами исследовании большинство опрошенных пациентов с псориазом II типа связывали манифестацию заболевания с такими триггерными факторами, как перенесенный психоэмоциональный стресс, инфекции (стрептококковые инфекции верхних дыхательных путей, перенесенный COVID-19), травматизация (феномен Кёбнера) и прием лекарственных препаратов, что согласуется с результатами, представленными в современных публикациях [23-25].

Отсутствие статистически значимых различий в индексах PASI и BSA между группами раннего и позднего дебюта ($26,5\pm18,5$ против $27,9\pm17,5$ баллов – для PASI; $42,1\pm27,9\%$ против $44,6\pm26,7\%$ – для BSA), несмотря на существенную разницу в длительности псориаза ($41,9\pm11,5$ лет против $12,0\pm8,3$ лет; $p<0,0001$), согласуется с данными ряда зарубежных

авторов [8, 26, 27]. Выявленное статистически значимое преобладание более высоких значений индексов PASI и BSA у женщин в группе ранней манифестации ($30,2\pm19,2$ против $21,1\pm16,4$ баллов – для PASI, $p=0,0463$; $47,4\pm28,1\%$ против $34,4\pm26,1\%$ – для BSA, $p=0,0214$) представляет особый интерес и контрастирует с результатами крупных регистровых исследований и систематических обзоров, демонстрирующих более высокую тяжесть у мужчин [28-30]. Учёт гендерных различий при анализе клинико-эпидемиологических характеристик псориаза у пациентов пожилого и старческого возраста является методологически обоснованным, поскольку сочетание большей продолжительности жизни женщин [31], влияние постменопаузальных гормональных изменений на тяжесть течения псориаза [32, 33], повышенная обращаемость за медицинской помощью в женской популяции [34, 35] и более выраженное субъективное восприятие тяжести заболевания при объективно меньшей тяжести поражения [28, 29] могут приводить к расхождению данных о гендерных различиях в современных исследованиях.

Различия в топографической структуре первичных локализаций псориатических высыпаний между группами раннего и позднего дебюта подтверждают концепцию о различных патогенетических механизмах инициации псориатического процесса. Нами установлена статистически значимо более высокая частота поражения волосистой части головы в группе ранней манифестации (33,1% против 17,8%; $\chi^2=8,43$; $p=0,004$), что соотносится с данными [36] о выявленной ассоциации между HLA-Cw6-позитивностью и вовлечением волосистой части головы при псориазе с дебютом в молодом возрасте. Эта клиническая особенность может быть частично обусловлена характеристиками локального микробиома волосистой части головы, где наблюдается повышенная колонизация дрожжеподобными грибами *Malassezia* spp. [37, 38]. В работах ряда авторов показана ассоциация между увеличением плотности колонизации *Malassezia* spp. и периодами обострения псориаза скальпа, что позволяет рассматривать эти микроорганизмы в качестве потенциальных модуляторов течения заболевания [37-39].

Преобладание в проведенном исследовании поражения конечностей при поздней манифестации псориаза (82,8% против 67,7%; $\chi^2=8,37$; $p=0,004$) контрастирует с современными литературными данными, демонстрирующими отсутствие единобразия результатов в отношении топографической структуры первичных локализаций псориатических высыпаний при позднем дебюте [26, 10], что может быть обусловлено различием в методиках оценки, влиянием на клиническую картину этнических и географических особенностей изучаемых популяций и селекционными искажениями при формировании выборки [41].

Принципиальным отличием псориаза с поздним началом была значительно более высокая частота пустулезных форм этого дерматоза (11,8% при их полном отсутствии в группе раннего дебюта; $p<0,001$), что не соответствует результатам исследования в корейской популяции, где показано статистически значимое снижение доли пустулезных форм у лиц старших возрастных групп и преимущественную ассоциацию данных клинических вариантов с более молодым возрастом манифестации [40]. Взаимосвязь между возрастом начала псориаза и возникновением пустулезного псориаза требует дальнейшего детального изучения ввиду ограниченности и противоречивости имеющихся данных в гериатрической когорте.

Псориатическую эритродермию наблюдали исключительно в группе раннего дебюта (2,4%), что согласуется с данными китайского исследования, продемонстрировавшего более высокую частоту эритродермической формы у лиц с ранней манифестацией [42]. Данная закономерность может быть обусловлена большей длительностью течения заболевания ($41,9\pm11,5$ лет – в группе раннего дебюта против $12,0\pm8,3$ лет – в группе позднего начала), кумулятивным повреждением эпидермального барьера и склонностью к генерализации патологического процесса при длительном персистировании псориатического воспаления. Тем не менее характер взаимосвязи возраста манифестации псориатического процесса с последующим развитием его эритродермической формы нуждается в углубленном изучении вследствие недостаточности доказательной базы и гетерогенности результатов существующих клинических наблюдений в популяции пациентов старших возрастных групп.

Псориатическая ониходистрофия демонстрировала статистически более высокую распространенность в группе раннего дебюта (65,4% против 40,8%; $\chi^2=18,32$; $p<0,001$), что объясняется установленной ассоциацией между наличием псориаза ногтей и более длительным анамнезом заболевания, тяжестью кожного процесса, а также увеличенной частотой псориатического артрита [43]. Это подтверждено данными проведенного нами исследования, где средняя длительность заболевания в группе раннего начала ($41,9\pm11,5$ лет) более чем в три раза превышала таковую в группе поздней манифестации ($12,0\pm8,3$ лет). Вместе с тем значительная распространенность псориаза ногтей в группе позднего дебюта (40,8%), несмотря на существенно меньшую длительность заболевания, требует дополнительного патогенетического анализа. Высокая частота встречаемости псориатического поражения ногтей у пациентов с поздним началом заболевания может представлять собой результат сложного патогенетического взаимодействия собственно псориатического процесса в ногтевом аппарате [44, 45] и повышенной распространенности коморбидного онихомикоза [46-48].

Инверсный псориаз чаще выявляли в группе раннего дебюта, составив 18,9%, против 10,7% в группе поздней манифестации, что не находит прямого подтверждения или опровержения в современной литературе ввиду отсутствия специфических исследований, посвященных частоте встречаемости данной формы псориаза в гериатрической популяции в зависимости от возраста начала заболевания. В отношении частоты ладонно-подошвенного (5,5% – в группе раннего начала заболевания и 7,1% – в группе позднего дебюта), экссудативного (2,4% – в группе ранней манифестации и у 4,7% – в группе позднего начала заболевания) и каплевидного (1,6% – в группе раннего дебюта и 2,4% – в группе поздней манифестации) псориаза отмечали сопоставимые показатели между когортами, и представленные результаты не могут быть соотнесены с актуальными литературными данными из-за их критической нехватки.

Проведенное исследование отражает целесообразность стратификации псориаза по возрасту манифестации ввиду наличия множественных различий между типами заболевания, имеющими непосредственное значение для практического здравоохранения. Для клинического врача данная классификация дает возможность прогнозировать течение псориаза и определять риск развития его тяжелых клинических форм, что позволяет оптимизировать лечение пациентов старших возрастных групп, требующего в определенных клинических ситуациях более раннего назначения традиционной системной и биологической терапии.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают валидность классификации Henseler T. и Christophers E. и демонстрируют её клиническую применимость в гериатрической популяции больных псориазом. Выявленные различия в клинико-эпидемиологических характеристиках, включая наследственную отягощённость, длительность течения заболевания, спектр клинических форм и топографию локализаций первичного псориатического процесса между группами раннего и позднего дебюта, обосновывают необходимость дифференцированного подхода к ведению пациентов пожилого и старческого возраста с псориазом. Возраст манифестации дерматоза определяет не только особенности клинической картины, но и патогенетические механизмы заболевания, что имеет прямое значение для выбора оптимальной терапевтической стратегии. Понимание указанных закономерностей является фундаментом персонализированной дерматологической помощи и создает предпосылки для разработки специализированных терапевтических протоколов для различных клинико-патогенетических вариантов псориаза у пациентов старших возрастных групп.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования выявили существенные различия в клинико-эпидемиологических характеристиках псориаза у пациентов гериатрического профиля в зависимости от возраста манифестации заболевания.

Для псориаза с ранним началом установлена выраженная наследственная предрасположенность, в три с половиной раза большая длительность течения дерматоза к моменту достижения пожилого возраста, практически двукратное преобладание поражения волосистой части головы в качестве первичной локализации псориатического процесса. Клиническая картина данного типа заболевания характеризуется в полтора раза более высокой частотой псориатической ониходистрофии, почти двукратно более частым развитием инверсного псориаза, риском развития псориатической эритрoderмии, а также существенно более

тяжелым течением у женщин с выраженным различиями в площади поражения кожных покровов и индексе PASI, превышающими аналогичные показатели у мужчин на треть и более.

В противоположность этому, псориаз с поздней манифестацией отличается меньшей ролью наследственных факторов в развитии заболевания, значительно меньшей продолжительностью анамнеза дерматоза, преимущественным поражением кожи конечностей в качестве первичной локализации с частотой, в полтора раза превышающей показатели группы раннего начала. Отличительной особенностью данного типа является развитие пустулезных форм более чем у каждого десятого пациента, тогда как в группе раннего дебюта их не наблюдали. Кроме того, для позднего начала заболевания характерно отсутствие статистически значимых гендерных различий в параметрах тяжести псориатического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

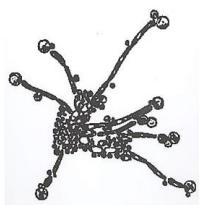
1. Henseler T., Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 13 (3): 450-456. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70188-0
2. Iskandar I.Y.K., Parisi R., Griffiths C.E.M., et al. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *Br. J. Dermatol.* 2021; 184 (2): 243-258. doi: 10.1111/bjd.19169
3. 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]
4. Ferrández C., Pujol R.M., García-Patos V., et al. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46 (6): 867-873. doi: 10.1067/mjd.2002.120470
5. Chen C., Che K., Guo Y., et al. Effect of the age of onset on epidemiology, clinical features, and comorbidity of geriatric psoriasis. *J. Dermatol.* 2023; 50 (9): 1156-1161. doi: 10.1111/1346-8138.16856
6. Chularojanamontri L., Kulthanant K., Suthipinittharm P., et al. Clinical differences between early-and late-onset psoriasis in Thai patients. *Int. J. Dermatol.* 2015; 54 (3): 290-294. doi: 10.1111/ijd.12515
7. Zhou Y., Cai M., Sheng Y., Zhang X. A large-scale, stratified genetic analysis of the major histocompatibility complex region in early-and late-onset psoriasis in China. *Ann. Dermatol.* 2021; 33 (1): 61-69. doi: 10.5021/ad.2021.33.1.61
8. Huseynova T.L., Dogan G.S. Comparison of early and late onset psoriasis (EOP and LOP) regarding systemic inflammatory comorbidities: LOP is a more rapid subtype of psoriasis. *Dermatol. Pract. Concept.* 2022; 12 (3): e2022144. doi:10.5826/dpc.1203a144
9. Theodorakopoulou E., Yiu Z.Z.N., Bundy C., et al. Early-and late-onset psoriasis: a cross-sectional clinical and immunochemical investigation. *Br. J. Dermatol.* 2016; 175 (5): 1038-1044. doi: 10.1111/bjd.14886
10. Queiro R., Tejón P., Alonso S., Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (7): 1178-1185. doi: 10.1093/rheumatology/ket363
11. Alonso S., Tejón P., Sarasqueta C., et al. Age at disease onset may help to further characterize the disease phenotype in psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2016; 83 (5): 533-537. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.004
12. Prieto-Pérez R., Solano-López G., Cabaleiro T., et al. Polymorphisms associated with age at onset in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 101879. doi: 10.1155/2015/101879
13. Псориаз: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». – Утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации. М., 2023. Код по МКБ-10: L40.0, L40.1, L40.2, L40.3, L40.4, L40.8, L40.9. [Psoriasis: clinical recommendations / All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists". – Approved by By the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2023. (In Russ.)].
14. World Population Prospects 2022: Summary of Results. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. New York: United Nations; 2022. 52 p. (UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3). doi:10.18356/9789210014380

15. van Winden M.E.C., ter Haar E.L.M., Groenewoud H.M.M., et al. Disease and treatment characteristics in geriatric psoriasis: a patient survey comparing age groups. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (14): adv00215. doi:10.2340/00015555-3569
16. Parisi R., Iskandar I.Y.K., Kontopantelis E., et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 2020; 369: m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
17. Кубанова А.А., Богданова Е.Е. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020; 96 (5): 7-18. [Kubanova A.A., Bogdanova E.E. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020; 96 (5): 7-18. (In Russ.)]. doi:10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18
18. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра пациентов с псориазом). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022; 98 (1): 33-41. [Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2022; 98 (1): 33-41. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1268
19. Pham N.T.U., Nguyen T.V., Nguyen H.T. HLA-Cw6 increases the risk of psoriasis and early onset before twenty-seven years of age among the Vietnamese population. *Dermatology Reports.* 2024; 16 (2): 9854. doi: 10.4081/dr.2023.9854
20. Chen L., Tsai T.F. HLA-Cw6 and psoriasis. *British Journal of Dermatology.* 2018; 178 (4): 854-862. doi:10.1111/bjd.16083
21. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2010; 4: 3-8. [Olisova O.Yu. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment. *Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalnu Consilium Medicum.* 2010; 4: 3-8. (In Russ.)].
22. Phan C., Sigal M.L., Estève E., et al. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects, and evaluation of patients with very late onset psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30 (1): 78-82. doi: 10.1111/jdv.12850
23. Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., et al. Risk factors for the development of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (18): 4347. doi: 10.3390/ijms20184347
24. Gargiulo L., Ibba L., Vignoli C.A., et al. New-onset and flares of psoriasis after COVID-19 infection or vaccination successfully treated with biologics: a case series. *J. Dermatolog. Treat.* 2023; 34 (1): 2198050. doi:10.1080/09546634.2023.2198050
25. Campanati A., Diotallevi F., Martina E., et al. Treatment of moderate to severe psoriasis during the COVID-19 pandemic: lessons learned and opportunities. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (9): 2422. doi: 10.3390/jcm11092422
26. Fatema F., Ghoshal L., Saha A., et al. Early-onset versus late-onset psoriasis: a comparative study of clinical variables, comorbidities, and association with HLA CW6 in a tertiary care center. *Indian J. Dermatol.* 2021; 66 (6): 705-709. doi: 10.4103/ijd.ijd_45_21
27. Ejaz A., Raza N., Iftikhar N., et al. Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical study from Pakistan. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2009; 75 (1): 36-40. doi: 10.4103/0378-6323.45218
28. Hägg D., Sundström A., Eriksson M., Schmitt-Egenolf M. Severity of psoriasis differs between men and women: a study of the clinical outcome measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish register patients. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18 (4): 583-590. doi: 10.1007/s40257-017-0274-0
29. Guillet C., Seeli C., Nina M., et al. The impact of gender and sex in psoriasis: what to be aware of when treating women with psoriasis. *Int. J. Womens Dermatol.* 2022; 8 (2): e010. doi: 10.1097/JW9.0000000000000010
30. Gonzalez-Cantero A., Constantin M.M., Dattola A., et al. Gender perspective in psoriasis: a scoping review and proposal of strategies for improved clinical practice by European dermatologists. *Int. J. Womens Dermatol.* 2023; 9 (4): e112. doi: 10.1097/JW9.0000000000000112
31. Feraldi A., Zarulli V. Patterns in age and cause of death contribution to the sex gap in life expectancy: a comparison among ten countries. *Genus.* 2022; 78 (1): 23. doi: 10.1186/s41118-022-00171-9
32. Ceovic R., Mance M., Bukvic Mokos Z., et al. Psoriasis: female skin changes in various hormonal stages throughout life – puberty, pregnancy, and menopause. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 571912. doi: 10.1155/2013/571912
33. Chung B.Y., Johnson C., Park J.S., et al. Patient-reported impact of menopause and hormone replacement therapy on psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2025; 105: adv42843. doi: 10.2340/actadv.v105.42843
34. Redondo-Sendino Á., Guallar-Castillón P., Banegas J.R., Rodríguez-Artalejo F. Gender differences in the utilization of health-care services among the older adult population of Spain. *BMC Public Health.* 2006; 6: 155. doi: 10.1186/1471-2458-6-155
35. Colombo D., Cassano N., Bellia G., Vena G.A. Gender medicine and psoriasis. *World J. Dermatol.* 2014; 3 (3): 36-44. doi: 10.5314/wjd.v3.i3.36
36. Sathishkumar D., George R., Daniel D., Peter J.V. Clinical profile of childhood-onset psoriasis and prevalence of HLA-Cw6: a hospital-based study from India. *Postgrad. Med. J.* 2015; 91 (1076): 309-314. doi:10.1136/postgradmedj-2014-133188

37. Gomez-Moyano E., Crespo-Erchiga V., Martinez-Pilar L., et al. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J. Mycol. Med.* 2014; 24 (2): 87-92. doi: 10.1016/j.mycmed.2013.10.00738
38. Степанова А.А., Корнишева В.Г., Смолина О.А., Разнатовский К.И. Электронная микроскопия скальпа у пациентки с псориазом кожи волосистой части головы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020; 19 (4): 477-482. [Stepanova A.A., Kornisheva V.G., Smolina O.A., Raznatovsky K.I. Electron microscopy of the scalp in a patient with scalp psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020; 19 (4): 477-482. (In Russ.)]. doi:10.17116/klinderma202019041477
39. Vijaya Chandra S.H., Srinivas R., Dawson T.L. Jr., Common J.E. Cutaneous *Malassezia*: commensal, pathogen, or protector? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 614446. doi: 10.3389/fcimb.2020.614446
40. Kwon H.H., Kwon I.H., Youn J.I. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *International Journal of Dermatology*. 2012; 51 (1): 53-58. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04979.x
41. Kaufman B.P., Alexis A.F. Psoriasis in skin of color: insights into the epidemiology, clinical presentation, genetics, quality-of-life impact, and treatment of psoriasis in non-white racial/ethnic groups. *Am. J. of Clin. Dermatol.* 2018; 19 (3): 405-423. doi: 10.1007/s40257-017-0332-7
42. Tseng I-L., Yang C-C., Lai EC-C., Lee C-N. Psoriasis in the geriatric population: A retrospective study in Asians. *J. Dermatol.* 2021; 48 (6): 818-824. doi: 10.1111/1346-8138.15737
43. Augustin M., Reich K., Blome C., et al. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163 (3): 580-585. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09831.x
44. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckl)*. 2017; 7: 51-63. doi: 10.2147/PTT.S126281
45. Canal-García E., Bosch-Amate X., Belinchón I., Puig L. Nail Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2022; 113 (5): 481-490. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.006
46. Свиридова К.В. Особенности диагностики и лечения онихомикоза при псориазе: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук: 03.00.24: 14.00.11. СПб., 2009. 148 с. [Sviridova K.V. Features of diagnosis and treatment of onychomycosis in psoriasis: dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences: 03.00.24: 14.00.11. Saint Petersburg, 2009; 148 p. (In Russ.)].
47. Klaassen K.M.G., Dulak M.G., van de Kerkhof P.C.M., Pasch M.C. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (5): 533-541. doi: 10.1111/jdv.12239
48. Liu M., Kang Y., Zhang R. the prevalence of onychomycosis in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2025; 68 (2): e70035. doi: 10.1111/myc.70035

Поступила в редакцию журнала 05.11.25

Принята к печати 10.12.25



Для цитирования: Карякина Л.А., Кукушкина К.С. Вариант первичной рубцовой алопеции (клинический случай). Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 60-63. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-60-63

For citation: Karyakina L.A., Kukushkina K.S. Variant of primary cicatricial alopecia (clinical case). Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 60-63. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-60-63

ВАРИАНТ ПЕРВИЧНОЙ РУБЦОВОЙ АЛОПЕЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**Карякина Л.А. (доцент)*, Кукушкина К.С.
(дерматовенеролог)**

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии; Научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П.Н. Кашкина); Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен клинический случай фронтально-фиброзирующей алопеции у женщины 66 лет с патологией щитовидной железы. Данный диагноз нередко вызывает затруднения для верификации у врачей-дерматологов. Клиническая картина при всех видах рубцовой алопеции идентична. Решающая роль в подтверждении фронтально-фиброзирующей алопеции отводится данным трихоскопии и гистологическому исследованию.

Ключевые слова: рубцовая алопеция, фронтально-фиброзирующая алопеция, лимфоцитарные алопеции

VARIANT OF PRIMARY CICATRICIAL ALOPECIA (CLINICAL CASE)

**Karyakina L.A. (associate professor),
Kukushkina K.S. (dermatovenereologist)**

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

The article presents a clinical case of frontal fibrosing alopecia in a 66-year-old woman with thyroid pathology. This diagnosis often causes difficulties for verification by dermatologists. The clinical picture in all types of cicatricial alopecia is identical. Trichoscopy and histological examination data play a crucial role in confirming frontal fibrosing alopecia.

Key words: cicatricial alopecia, frontal fibrosing alopecia, lymphocytic alopecia

ВВЕДЕНИЕ

Первичные рубцовые алопеции (ПРА) – это гетерогенная группа воспалительных заболеваний волосистой части головы, характеризующаяся деструкцией сально-волосяных фолликулов и их замещением соединительной тканью. Основной мишенью иммунного воспаления при ПРА являются стволовые клетки bulge-зоны волосяных фолликулов (ВФ). Наиболее распространенные клинические варианты ПРА: лишай плоский фолликулярный (ЛПФ) и фронтальная фиброзирующая алопеция (ФФА), относящиеся к лимфоцитарным алопециям по характеру воспалительного инфильтрата в дерме [1-3]. Фронтальная фиброзная (фиброзирующая) алопеция впервые была описана Коссардом в 1994 г. [1, 4, 5]. Представляет собой форму первичной лимфоцитарной рубцовой алопеции. Характеризуется прогрессирующей линейной рецессией лобно-височной линии роста волос и наиболее часто сопровождающейся частичной или полной потерей бровей. Ряд авторов относят данный вид алопеции к одной из форм плоского лишая (LPP) [1-4]. Чаще всего встречается у женщин.

При ФФА в зоне рубцовой алопеции присутствуют изолированные терминальные волосы, так называемый «знак одиноких волос» (lonely hairs sign), выявляемый у 50% пациентов, веллусные волосы при этом в большинстве случаев отсутствуют, что характерно для изменений при ФФА [5-7].

Цель работы: представить клинический случай фронтально-фиброзирующей алопеции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка В., жительница г. Санкт-Петербурга, 66 лет, предъявила жалобы на высыпания на коже волосистой части головы (ВЧГ), сопровождающиеся триходинией. Из анамнеза: больна с 2021 г., когда появились первые высыпания на коже лобной области ВЧГ, что связывает с перенесенным COVID-19. Неоднократно обращалась к дерматологам по месту жительства, где дважды проводили патоморфологическое исследование: диагноз – болезнь Девержи?

* Контактное лицо: Карякина Людмила Александровна,
e-mail: doka_KLA@mail.ru

Получала терапию топическими комбинированными глюкокортикоидами (ГКС), без эффекта.

Хронические заболевания: полип в области уретры. Узловой зоб. Эутиреоз

St. localis: кожный процесс носит ограниченный характер с локализацией в лобно-теменной области, представлен фолликулярными гиперкератотическими папулами на фоне неяркой эритемы (Рис.1, 2). Отмечается поредение бровей.



Рис. 1, 2. Локализация кожного процесса в лобно-теменной области с фолликулярными гиперкератотическими папулами на фоне неяркой эритемы у пациентки В.

При оценке лабораторных показателей (клинический анализ крови, С-реактивный белок, общий белок, иммуноферментный анализ (ИФА) суммарный к *Treponema pallidum* – отрицательный, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общий билирубин, креатинин, глюкоза, холестерин, общий анализ мочи) патологии не выявлено.

При трихоскопии ВЧГ: чешуйки белые, серебристо-белые, формируют тубулярную структуру вокруг волоса, как «воротничок» (Рис. 3); фиброз соответствует белым областям на молочно-красном фоне «клубничное мороженое» (Рис. 4).

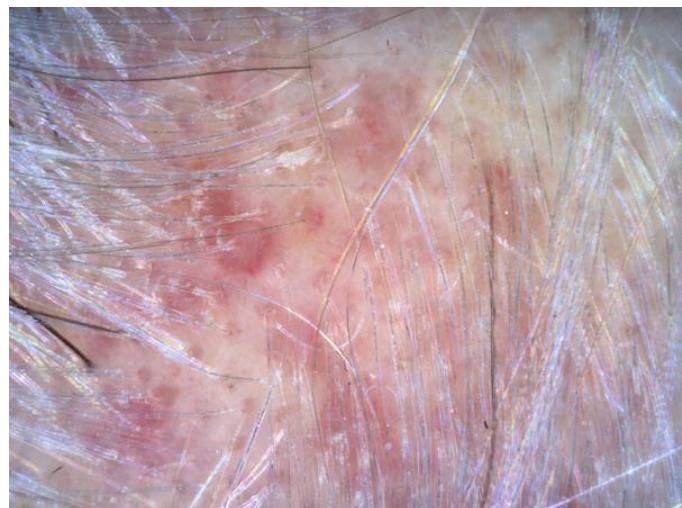


Рис. 3. При трихоскопии ВЧГ: чешуйки белые, серебристо-белые, формируют тубулярную структуру вокруг волоса, как «воротничок».

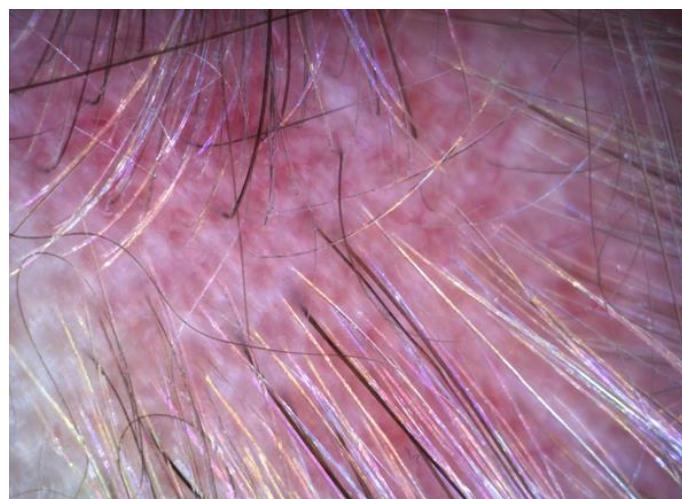


Рис. 4. Фиброз соответствует белым областям на молочно-красном фоне «клубничное мороженое».

При гистологическом исследовании: в биоптате – срезы волос в стадии анаген (отдельные фолликулы сливаются между собой, содержат 2 стержня, образуя сложные фолликулы – политрихия), эпидермис с акантозом сосочкового типа, очаговым гранулем, выраженным гиперкератозом; в дерме – отложения муциноподобного вещества между коллагеновыми волокнами, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, локализующаяся преимущественно вокруг волосистых фолликулов, которая проникает в наружные слои эпителия, «размывая» базальную мембрану; фолликулярный эпителий с очаговым спонгиозом, между

ним и дермой формируются щели по типу пространств Макса-Джозефа. Заключение: гистологическая картина может соответствовать фолликулярной форме красного плоского лишая.

На основании жалоб, клинической картины, данных трихоскопического и гистологического исследования пациентке был выставлен диагноз «фронтально-фиброзирующая алопеция».

После консультации офтальмолога, проведения гормонального и биохимического скрининга рекомендована терапия: внутрикожное введение глюкокортикоидного (триамцинона ацетонид) – 1 раз в месяц, внутрь – гидроксихлорохин по 400 мг в сутки в течение 2 месяцев с дальнейшей оценкой динамики через 2 месяца.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует несколько патогенетических гипотез первичных рубцовых алопеций, включающих деструкцию стволовых клеток bulge-зоны волоссяных фолликулов, коллапс иммунной привилегии данной зоны, аутоиммунную атаку цитотоксическими Т-лимфоцитами стволовых клеток ВФ, дисфункцию сально-волосяных фолликулов, спровоцированную дефицитом PPAR-Y рецепторов, ответственных за липидный метаболизм, созревание себоцитов и биогенез пироксисом [2, 8]. Ключевым моментом в патогенезе, предшествующим развитию воспаления, является подавление эпителиально-мезенхимальной коммуникации в волоссяных фолликулах, необходимой для правильного роста волос, их цикла и регенерации. Нарушение обмена сигнальными молекулами между эпителиальными клетками ВФ и окружающими его мезенхимальными клетками способствует мезенхимальной трансформации эпителия стволовых клеток с последующей продукцией коллагена и развитием процессов фиброзирования [2, 5-8]. Нередко в патогенезе ФФА играют роль гормоны щитовидной железы, которые оказывают воздействие на иммунную привилегию волоссяных фолликулов [9].

Основой диагностики ПРА является анализ клинической картины заболевания, данных трихоскопического и гистологического исследования, позволяющих вовремя поставить правильный диагноз и предупредить прогрессирование заболевания [9-12].

Группой экспертов во главе с Vañó-Galván S. в 2018 г. были разработаны критерии, помогающие в диагностике фронтальной фиброзирующей алопеции, включающие «малые» и «большие» критерии, основанные на признаках клинической, дерматоскопической и морфологической картины. Для верификации

диагноза ФФА, по данным авторов, требуется выявить 2 «больших» или 1 «большой» и 2 «малых» критерия [13].

Изначально нашей пациентке при ее первом обращении в медицинское учреждение был выставлен диагноз болезни Девержи, подтвержденный гистологически. Однако при данном дерматозе на коже туловища появляются гиперкератотические фолликулярные папулы, сливающиеся в бляшки оранжево-красного цвета с образованием островков неизмененной кожи, отмечается развитие ладонно-подошвенной кератодермии и, в ряде случаев, поражение ногтевых пластин. Чаще всего на коже лица и волосистой части головы развивается мелкопластинчатое шелушение, а на нижних конечностях – крупнопластинчатое. Регресс высыпаний может происходить спонтанно без формирования рубцовой атрофии, в частности на коже волосистой части головы.

Характерными гистологическими признаками болезни Девержи являются неравномерный гиперкератоз и паракератоз по типу «шахматной доски», фокальный или сплошной гипергранулез, нерегулярный акантоз, редкий поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат в дерме, фолликулярный гиперкератоз с паракератозом. Лихеноидный инфильтрат в дерме в редких случаях может напоминать картину ЛПФ. При этом в гистологической картине отсутствуют признаки поражения волоссяных фолликулов разного типа, фиброза, разрушения сальных желез, что типично для лишая плоского фолликулярного [2, 11, 12].

Фолликулярная эритема и гиперкератоз с акцентуацией устьев волоссяных фолликулов на коже волосистой части головы, рецессия линии волос в лобнотеменной области, частичная потеря бровей, отсутствие поражения гладкой кожи, а также кожи ладоней и подошв были недооценены врачами, что привело к несвоевременной постановке диагноза [6, 7, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

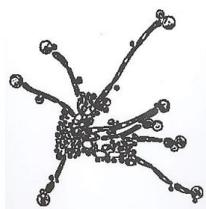
Лишай плоский фолликулярный – относительно редкий дерматоз с полностью нерасшифрованным этиопатогенезом. Все формы ЛПФ разрешаются с образованием зон рубцовой алопеции. Диагностика фронтальной фиброзирующей алопеции основана на данных клинико-трихоскопической картины и результатах гистологического исследования. Несвоевременная диагностика и лечение ФФА ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и прогрессированием фиброза в зоне поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнишева В.Г., Ежков Г.А. Патология волос и кожи волосистой части головы. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2012; 200 с. [Kornisheva V.G., Yezhkov G.A. Pathology of hair and scalp skin. St. Petersburg: Foliant Publishing House, 2012; 200 p. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-93929-222-1
2. Смирнова И.О., Бессалова А.Ю., Волков А.В. и др. Первичные рубцовые алопеции: диагностика и лечение: иллюстрированное руководство для врачей. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2025; 296 с. [Smirnova I.O., Bessalova A.Yu., Volkov A.V. and others. Primary cicatricial alopecia: diagnosis and treatment: an illustrated guide for doctors. Moscow: "GEOTAR-Media", 2025; 296 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-8415-9
3. Раводин Р.А., Денисова Е.А. Рубцовые алопеции в практике врача-дерматовенеролога: руководство для врачей. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2021; 106 с. [Ravodin R.A., Denisova E.A. Cicatricial alopecia in the practice of a dermatovenerologist: a guide for doctors. Moscow: "GEOTAR-Media", 2021; 106 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-6289-8
4. Трюб Р.М. Сложный пациент трихолога: руководство по эффективному лечению алопеций и сопутствующих заболеваний. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2018; 392 с. [Trub R.M. The trichologist's complex patient: a guide to effective treatment of alopecia and related diseases. Moscow: "GEOTAR-Media", 2018; 392 p. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-4497-9
5. Chiang Y.Z., Tosti A., Chaudhry I.H., et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. Br. J. Dermatol. 2012; 166 (3): 666-370. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10692.x
6. Kanti V., Röwert-Huber J., Vogt A., Blume-Peytavi U. Cicatricial alopecia. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2018; 16 (4): 435-461. doi: 10.1111/ddg.13498
7. Gálvez-Canseco A., Sperling L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. J. Cutan. Pathol. 2018; 45 (5): 313-317. doi: 10.1111/cup.13112
8. Harries M.J., Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. Am. J. Pathol. 2010; 177 (5): 2152-62. doi: 10.2353/ajpath.2010.100454
9. Harries M.J., Sinclair R.D., Macdonald-Hull S., et al. Management of primary cicatricial alopecias: options for treatment. Br. J. Dermatol. 2008; 159 (1): 1-22. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08591.x
10. Errichetti E., Figini M., Croatto M., Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2018; 11: 91-102. doi.org/10.2147/CCID.S137870
11. Miteva M, Tosti A. Pathologic diagnosis of central centrifugal cicatricial alopecia on horizontal sections. Am. J. Dermatopathol. 2014; 36 (11): 859-64; quiz 865-7. doi: 10.1097/DAD.0000000000000174
12. 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 (5): 681-692. doi: 10.1007/s40257-021-00630-7
13. Vañó-Galván S., Molina-Ruiz A.M., Serrano-Falcón C. et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 70 (4): 670-678. doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.003

Поступила в редакцию журнала 6.11.25

Принята к печати 03.12.25



Для цитирования: Ковыршин С.В., Шуванова В.И., Выборнова И.В., Чилина Г.А., Босак И.А., Павлова И.Э., Богомолова Т.С., Тараксина А.Е., Васильева Н.В. Профиль чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам *Nakaseomyces glabratu*s – внутрибольничного грибкового патогена с потенциальной множественной устойчивостью. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 64-70.
doi:10.24412/1999-6780-2025-4-64-70

For citation: Kovyrshin S.V., Shuvanova V.I., Vybornova I.V., Chilina G.A., Bosak I.A., Pavlova I.E., Bogomolova T.S., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V. Antifungal susceptibility profile of *Nakaseomyces glabratu*s – nosocomial fungal pathogen with potential multi-drug resistance. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 64-70. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-64-70

ПРОФИЛЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ *NAKASEOMYCES GLABRATUS* – ВНУТРИБОЛЬНИЧНОГО ГРИБКОВОГО ПАТОГЕНА С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Ковыршин С.В. (м.н.с., аспирант)*, Шуванова В.И. (м.н.с., аспирант), Выборнова И.В. (н.с.), Чилина Г.А. (зав. лаб.), Босак И.А. (с.н.с.), Павлова И.Э. (н.с.), Богомолова Т.С. (зав. лаб., доцент), Тараксина А.Е. (зам. директора, зав. лаб.), Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой)

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

Методом микроразведений согласно документу EUCAST E.DEF 7.4 определена чувствительность 177 штаммов *Nakaseomyces glabratu*s к семи противогрибковым лекарственным средствам. Резистентность к флуконазолу выявлена у 45% штаммов, перекрестная резистентность к вориконазолу – у 22%, к позаконазолу – у 13%. Во время пандемии COVID-19 доля резистентных к флуконазолу штаммов была значительно выше – 69%. Штаммы с множественной устойчивостью к азолам и амфотерицину В составили 3%. Резистентность к эхинокандинам не обнаружена.

Ключевые слова: резистентность, *Nakaseomyces glabratu*s, кандидоз, флуконазол, эхинокандины, амфотерицин В, перекрестная устойчивость, множественная устойчивость

ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY PROFILE OF *NAKASEOMYCES GLABRATUS* – NOSOCOMIAL FUNGAL PATHOGEN WITH POTENTIAL MULTI-DRUG RESISTANCE

Kovyrshin S.V. (junior scientific researcher, graduate student), Shuvanova V.I. (junior scientific researcher, graduate student), Vybornova I.V. (scientific researcher), Chilina G.A. (head of the laboratory), Bosak I.A. (senior scientific researcher), Pavlova I.E. (scientific researcher), Bogomolova T.S. (head of laboratory, associate professor), Taraskina A.E. (deputy director, head of laboratory), Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the department)

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

By means of the broth microdilution method according to EUCAST E.DEF 7.4 document susceptibility profiles to 7 antifungal drugs of 177 *Nakaseomyces glabratu*s clinical isolates have been determined. Fluconazole resistance was found in 45% of strains, cross-resistance to voriconazole – in 22%, to posaconazole – in 13%. During the COVID-19 pandemic period fluconazole resistance was significantly higher – 69%. Multi-drug resistance to azoles and amphotericine B was revealed in 3% of the isolates. Resistance to echinocandins was not found.

Key words: resistance, *Nakaseomyces glabratu*s, candidosis, fluconazole, echinocandins, amphotericine B, cross-resistance, multi-drug resistance

* Контактное лицо: Ковыршин Сергей Валерьевич,
e-mail: Sergei.Kovyrshin@szgmu.ru

ВВЕДЕНИЕ

Nakaseomyces glabratus (*Candida glabrata*) – один из основных возбудителей внутрибольничного инвазивного кандидоза (ИК), занимающий 2-3 место в мире по частоте в этиологической структуре этого заболевания [1-2]. По данным регистра больных ИК за период с 2014 по 2023 гг., включающего 751 взрослого пациента отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также хирургических отделений 24-х медицинских организаций Российской Федерации, *N. glabratus* находится на 3-ем месте среди возбудителей [3]. Инвазивные инфекции, вызванные *N. glabratus*, ассоциированы с высокими показателями летальности – 20-50% [4]. К основным факторам риска ИК, обусловленного *N. glabratus*, относятся: использование центральных венозных катетеров, парентеральное питание, предшествующие операции на органах брюшной полости, а также иммуносупрессивная химиотерапия при онкологических заболеваниях, трансплантация органов, лечение кортикостероидами. В ряде стран (Болгария, Китай) *N. glabratus* является также частым возбудителем поверхностного кандидоза, в том числе вульвовагинита [5, 6].

В 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила *N. glabratus* в список грибковых патогенов, представляющих высокий приоритет для общественного здравоохранения [4]. Актуальность изучения этого возбудителя обусловлена его природной сниженной чувствительностью к азолам, а также способностью развивать вторичную резистентность в ходе терапии противогрибковыми лекарственными средствами (ПГЛС), в том числе к эхинокандинам. В последнее десятилетие во многих странах мира отмечают рост распространности резистентности *N. glabratus* к азолам и эхинокандинам, появление штаммов с множественной устойчивостью к ПГЛС. По данным международных исследований, резистентность к флуконазолу обнаружена у 6-11% клинических штаммов *N. glabratus*, к эхинокандинам – у 2-4% [7]. Сообщают, что среди штаммов *N. glabratus*, выделенных из крови и проявивших устойчивость к флуконазолу, 9% резистентны также и к эхинокандинам [8]. Приобретенная резистентность к амфотерицину В выявлена у 1,5% штаммов *N. glabratus* в ходе 12-летнего проспективного исследования, проведенного в Дании в 2004-2015 гг. [9]. Таким образом, наблюдается глобальная тенденция к росту множественной устойчивости к ПГЛС среди штаммов *N. glabratus*, что представляет угрозу для здравоохранения. Кроме того, в многоцентровом исследовании, проведенном в Южной Корее в период с 2008 по 2018 гг., показано, что 90-дневная летальность при кандидемии, вызванной резистентными к флуконазолу штаммами *N. glabratus*, в 1,8 раза

выше, чем при кандидемии, обусловленной умеренно чувствительными к этому ПГЛС штаммами [10].

Цель исследования: определить профили чувствительности к ПГЛС штаммов *N. glabratus*, выделенных из биоматериалов пациентов в период с 2006 по 2025 гг., и выявить тенденции в распространении резистентности, в том числе множественной, у этого возбудителя кандидоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы грибов. В исследование включили 177 штаммов *N. glabratus*, выделенных в период с 2009 по 2025 гг., в том числе 164 (93%) – из стерильных в норме биоматериалов больных ИК (кровь – 125, перitoneальная жидкость – 29, ликвор – 4, ткани, взятые при аутопсии – 3, плевральная жидкость – 3), и 13 штаммов из поверхностных локализаций (моча – 5, биоптат пищевода – 4, бронхоальвеолярный лаваж – 2, ротовая полость – 1, кал – 1). Кроме того, изучили 92 штамма *N. glabratus*, выделенных со слизистых оболочек пациенток с вульвовагинальным кандидозом в 2006-2025 гг. Видовую идентификацию культур дрожжей проводили методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass-Spectrometry).

Штаммы *N. glabratus* хранятся в Российской коллекции патогенных грибов (РКПГ) на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Противогрибковые лекарственные средства. Использовали субстанции флуконазола, позаконазола, вориконазола, анидулафунгина, микафунгина и каспофунгина («Sigma-Aldrich», США), амфотерицина В («USP», США), а также диски с флуконазолом («Liofilchem», Италия).

Питательные среды. Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) ПГЛС выполняли в жидкой питательной среде RPMI-1640 с глутамином, без бикарбоната (20,8 г/л), с 2% глюкозы (36 г/л) и MOPS (69,06 г/л) («Sigma-Aldrich», США), pH=7,0. Для диско-диффузионного метода применяли модифицированный агар Мюллера-Хинтон [11, 12].

Методы определения чувствительности к ПГЛС. Определение чувствительности *N. glabratus* к азолам (флуконазол, вориконазол, позаконазол), полиенам (амфотерицин В) и эхинокандинам (анидулафунгин, микафунгин и каспофунгин) осуществляли методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде согласно протоколу EUCAST (European

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) E. DEF 7.4 (2023) [13] и в соответствии с Российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2025-01 [12]. Отнесение штаммов *N. glabratus* к той или иной категории чувствительности (чувствительный, промежуточный или резистентный) проводили согласно клинически значимым пороговым значениям МПК в соответствии с документами EUCAST (2025) [14, 15].

Чувствительность штаммов *N. glabratus* к флуконазолу выявляли диско-диффузионным методом согласно протоколам CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) M44 (2018) [11], CLSI M27M44S (2022) [16] и в соответствии с Российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2025-01 [12].

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «STATISTICA for Windows», версия 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность резистентности *N. glabratus* к ПГЛС.

При исследовании 177 штаммов *N. glabratus* методом микроразведений выявили, что МПК флуконазола варьировались в диапазоне от 0,125 до 256 мг/л (Рис.1а). Согласно критериям EUCAST [14, 15], резистентными к флуконазолу являются штаммы *N. glabratus*, в отношении которых МПК составляет 32 мг/л и выше. Среди изученных нами штаммов 45% проявили резистентность к этому ПГЛС, а 55% относились к категории умеренно чувствительных (чувствительных при повышенной дозировке). Для наибольшего количества штаммов (33%) МПК флуконазола соответствовало 32 мг/л.

Из 92 штаммов *N. glabratus*, выделенных от больных вульвовагинальным кандидозом, резистентность к флуконазолу проявили 11 (13%).

Клинически значимые пограничные значения МПК вориконазола и позаконазола для *N. glabratus* в настоящее время еще не определены, но установлено

значение эпидемиологических точек отсечения (ECOFF) – 1 мг/л для обоих ПГЛС [14]. У 22% изученных нами штаммов *N. glabratus* МПК вориконазола были выше ECOFF и составляли 2-8 мг/л (Рис.1б). Штаммы со значением МПК выше ECOFF рассматриваются как имеющие приобретенные механизмы резистентности. Таким образом, 22% штаммов *N. glabratus* проявили резистентность к вориконазолу. Более того, все резистентные к вориконазолу штаммы были резистентны и к флуконазолу, то есть перекрестно резистентными к двум азолам.

МПК позаконазола превысили ECOFF в отношении 13% штаммов *N. glabratus*, которые проявили полирезистентность к трем препаратам из класса азолов (флуконазолу, вориконазолу и позаконазолу (Рис.1в). МПК амфотерицина В варьировали от 0,03 до 2 мг/л (Рис.1г). Устойчивыми к амфотерицину В, согласно критериям EUCAST) [14, 15], были лишь 5 (3%) штаммов (МПК=2 мг/л). Все резистентные штаммы также были устойчивы к одному или нескольким препаратам азолового ряда, что позволяет отнести 3% штаммов *N. glabratus* к категории множественно устойчивых к 2 классам ПГЛС (полиенам и азолам).

Все изученные штаммы *N. glabratus* были чувствительны к эхинокандинам. МПК анидулафунгины находились в диапазоне от 0,007 до 0,06 мг/л (Рис.1д) и не превышали пороговое значение (0,06 мг/л). МПК микафунгины составили от 0,007 до 0,03 мг/л при пороговом значении чувствительности 0,06 мг/л (Рис.1е).

Клинически значимые пороговые значения МПК, равно как и ECOFF, для каспофунгины в отношении возбудителей кандидоза, включая *N. glabratus*, согласно актуальной версии документа EUCAST [14], отсутствуют. Рекомендуется для практических целей, пока не установлены пороговые значения МПК, считать штаммы, чувствительные к анидулафунгину и микафунгину, чувствительными и к каспофунгину. В нашем исследовании МПК каспофунгины варьировались в пределах от 0,007 до 0,25 мг/л (Рис.1ж). Выявлено 13% штаммов, для которых МПК каспофунгины были выше, чем других эхинокандинов (анидулафунгина и микафунгина) и составляли 0,125- 0,25 мг/л.

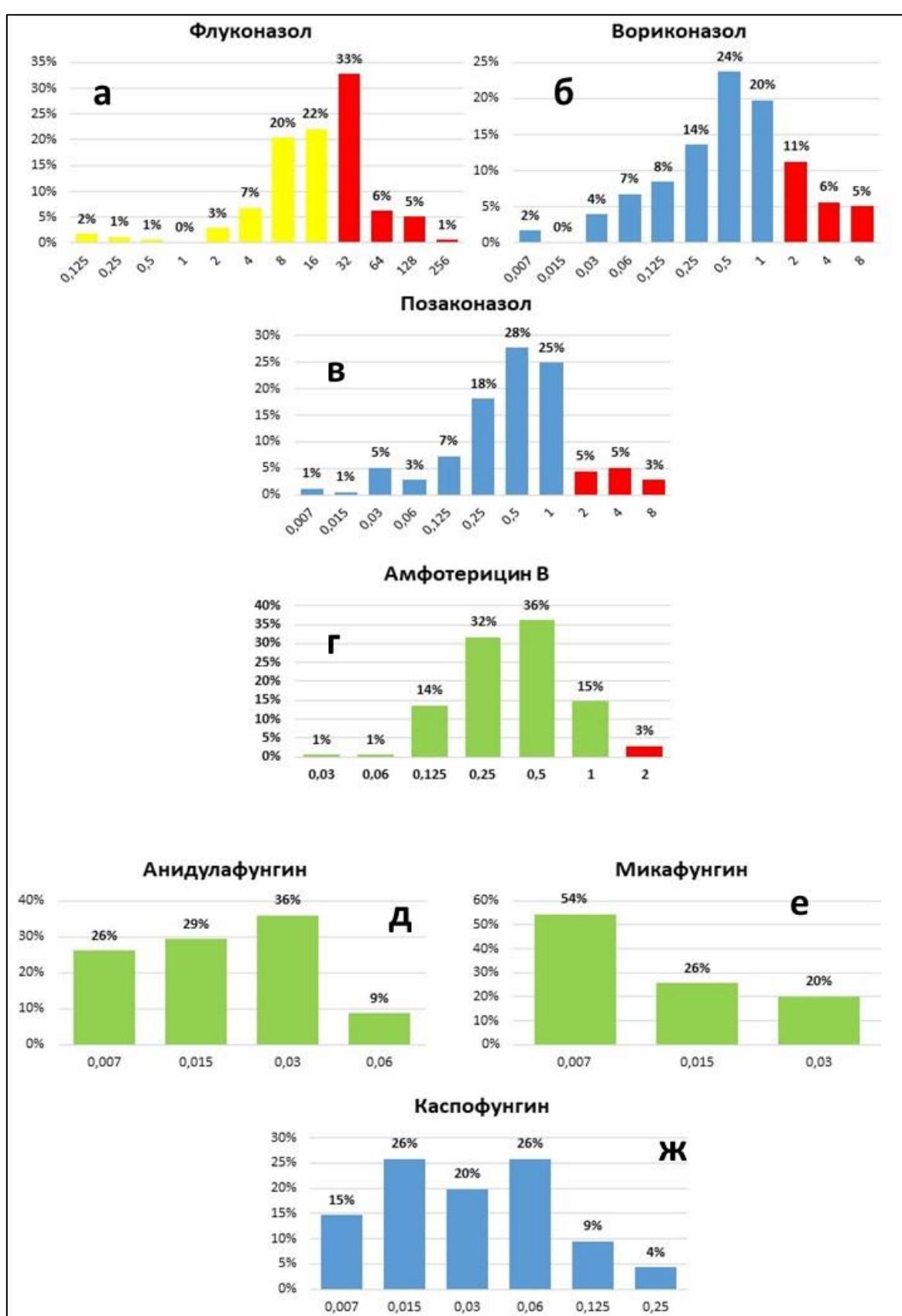


Рис. 1. Распределение штаммов *N. glabratu s* (n = 177) в соответствии с МПК (мг/л) основных противогрибковых лекарственных средств. Примечание: цветом обозначены категории чувствительности: зеленый – чувствительный (S), желтый – чувствительный при увеличенной экспозиции противогрибкового препарата (I), красный – устойчивый (R), синий – отсутствуют критерии интерпретации МПК.

Тенденции в распространении резистентности *N. glabratu*s к ПГЛС.

Для изучения тенденций в распространении устойчивости штаммов *N. glabratu*s к ПГЛС 177 штаммов были разделены на 3 группы в зависимости от временного периода, когда они были выделены из биоматериалов пациентов: 1) 2009-2019 гг. (период до пандемии COVID-19) – 25 шт.; 2) 2020-2023 гг. (период пандемии COVID-19) – 45 шт.; 3) 2024-2025 гг. (период после пандемии COVID-19) – 107 шт.

При анализе полученных результатов определения чувствительности штаммов *N. glabratu*s к ПГЛС установлено, что с 2020 по 2023 гг. доля резистентных к флуконазолу штаммов составила 69% и была достоверно выше, чем до пандемии COVID-19 – 20% ($p<0,0001$) и в период после пандемии – 40% ($p<0,0011$) (Рис. 2а). При этом, в 2024-2025 гг. доля резистентных к флуконазолу штаммов была в 2 раза

выше, чем в первоначальный период наблюдения, до пандемии. Таким образом, наблюдается тенденция к увеличению распространенности резистентных к флуконазолу штаммов *N. glabratu*s за последние 16 лет.

Аналогичную тенденцию отмечали и при анализе результатов определения чувствительности штаммов *N. glabratu*s к вориконазолу. Доля штаммов, в отношении которых МПК вориконазола превышала ECOFF, в 2020-2023 гг. составила 33% и была достоверно выше, чем в предшествующий период – 8% ($p=0,0191$) (Рис.2б). После пандемии доля резистентных к вориконазолу штаммов снизилась до 19%, но это снижение статистически недостоверно ($p=0,0617$). Поскольку все резистентные к вориконазолу штаммы *N. glabratu*s перекрестно резистентны и к флуконазолу, можно заключить о наличии тенденции к росту полирезистентности к азолам у этого возбудителя инвазивного кандидоза.

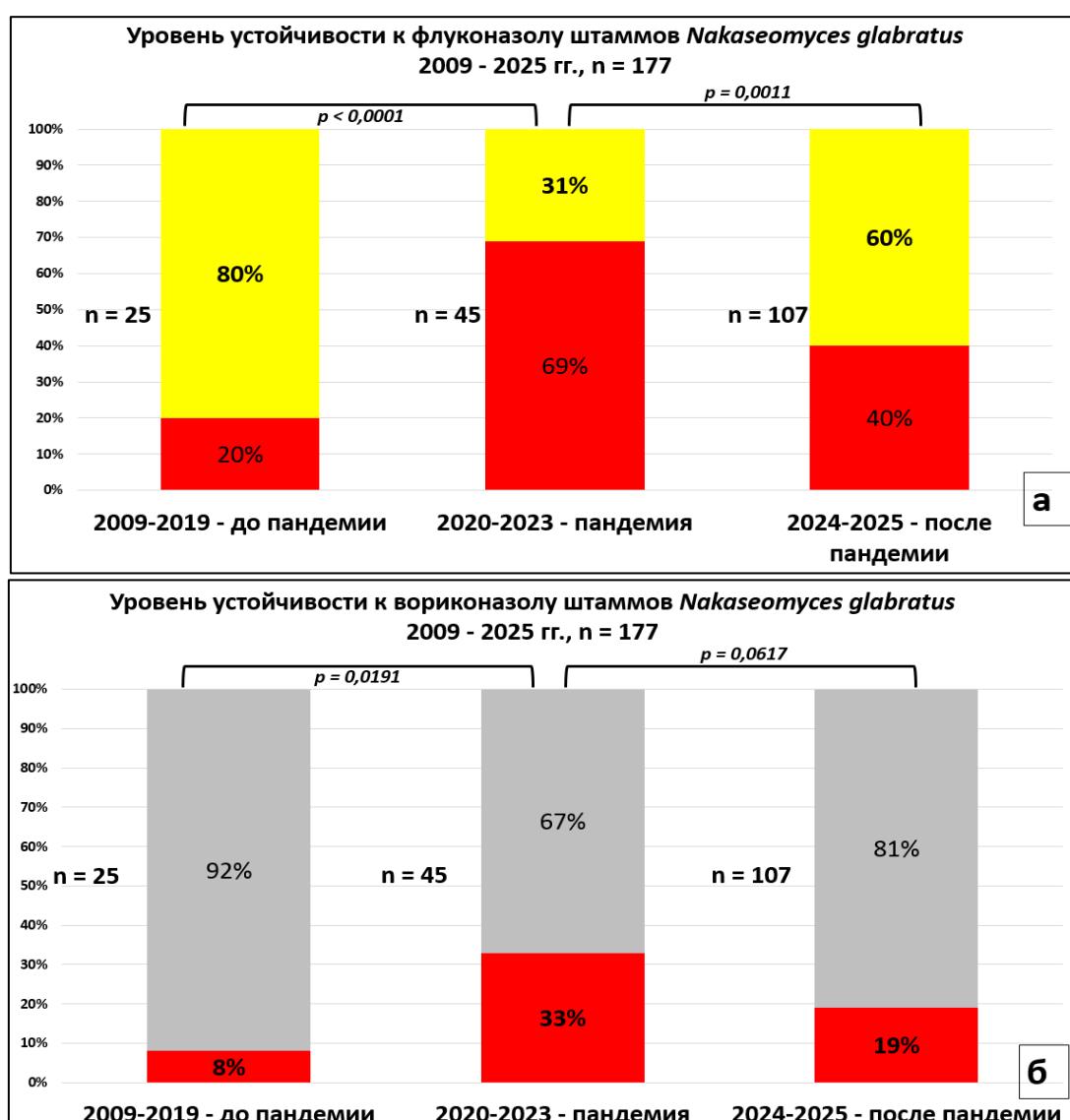


Рис. 2. Тенденции в распространении резистентности *N. glabratu*s к флуконазолу и вориконазолу в период с 2009 по 2025 гг. Примечание: цветом обозначены категории чувствительности: желтый – чувствительный при увеличенной экспозиции противогрибкового препарата (I), красный – устойчивый (R), серый – отсутствуют критерии интерпретации МПК.

В отношении других ПГЛС (полиенов, эхинокандинов) не выявлено различий между штаммами *N. glabratus*, выделенными в различные временные периоды.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования определены профили чувствительности 117 штаммов *N. glabratus* к семи ПГЛС (флуконазолу, вориконазолу, позаконазолу, амфотерицину В, анидулафунгину, микафунгину, каспофунгину). Обнаружен высокий уровень резистентности этого возбудителя внутрибольничного инвазивного кандидоза к флуконазолу – 45%. Отмечены изменения в доле резистентных штаммов *N. glabratus* в различные периоды наблюдения, причем максимальное значение этого показателя (69%) было в период пандемии COVID-19. Вероятно, рост резистентности *N. glabratus* во время пандемии связан с большим числом пациентов, госпитализированных в ОРИТ, учащением случаев как поверхностного, так и инвазивного кандидоза и широким применением флуконазола для антрафунгальной терапии. В период после пандемии резистентные штаммы *N. glabratus* у больных инвазивным кандидозом стали встречаться реже (40%). По данным многоцентрового исследования *Candida* III, проведенного в Европе в 2018–2022 гг., доля резистентных к флуконазолу штаммов *N. glabratus* среди возбудителей кандидемии составила 12% [17]. В Польше 16,7% клинических изолятов *N. glabratus* были резистентны к флуконазолу [18].

В США, по данным референс-центра клиники Майо за период с 2012 по 2022 гг., среди выделенных из крови штаммов *N. glabratus* резистентные к флуконазолу составили 22%, при этом не отмечено изменений в профиле чувствительности к флуконазолу за последнее десятилетие [19].

Мы обнаружили перекрестную резистентность к двум азолам (флуконазолу и вориконазолу) и к трем азолам (флуконазолу, вориконазолу и позаконазолу) у 22% и 13% изученных штаммов соответственно. Сходные данные получены в США: все 100% штаммов *N. glabratus*, резистентные к флуконазолу, не относились к дикому типу по отношению к вориконазолу и 98,4% – по отношению к позаконазолу [19]. Перекрестная резистентность к азолам у штаммов *N. glabratus* выявлена также и в европейском исследовании кандидемии [17].

В ходе нашей работы резистентность к амфотерицину В установлена у 3% штаммов *N. glabratus*, что

позволяет отнести их к возбудителям с множественной устойчивостью к двум классам ПГЛС (азолам и полиенам). В исследовании кандидемии, проведенном в Европе в 2018–2022 гг., не обнаружено штаммов *N. glabratus*, устойчивых к этому ПГЛС [17]. В Дании в период с 2004 по 2015 гг. штаммы *N. glabratus*, устойчивые к амфотерицину В, составляли 1,5% [9]. В США резистентность к амфотерицину В у штаммов *N. glabratus* также встречается редко и составляет 1,2% [19].

Резистентные к препаратам класса эхинокандинов штаммы *N. glabratus* нами не выявлены. В Европе устойчивость *N. glabratus* к эхинокандинам встречается редко: у 1–2% штаммов [17]. В США доля устойчивых к эхинокандинам штаммов *N. glabratus* выше и составляет 4% для микафунгина и 20% – для анидулафунгина [19].

В последнее время появляются сообщения о штаммах этого грибкового патогена с резистентностью как к азолам, так и эхинокандинам [8, 20]. В связи с этим необходимо проводить постоянный мониторинг чувствительности к ПГЛС штаммов *N. glabratus*, выделяемых из биоматериалов пациентов, и изучение молекулярных механизмов возникновения устойчивости.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая распространенность устойчивости к флуконазолу (45%) среди штаммов *N. glabratus* – возбудителя внутрибольничного инвазивного кандидоза.
2. Перекрестная резистентность к флуконазолу и вориконазолу у штаммов *N. glabratus* отмечена у 22%, к флуконазолу, вориконазолу и позаконазолу – у 13%.
3. Множественная устойчивость к азолам и полиенам обнаружена у 3% изученных штаммов *N. glabratus*.
4. Резистентность к эхинокандинам у штаммов *N. glabratus* не выявлена.

Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания Минздрава России «Геномная эпидемиология множественно- и экстремально устойчивых к антимикробным препаратам, бактериальных и грибковых возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» НИОКР № 124021400014-5.

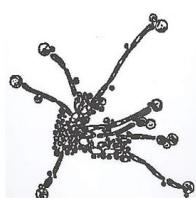
ЛИТЕРАТУРА

1. Brown C.S., et al. Laboratory surveillance of fungemia in England, Wales and Northern Ireland: 2020 to 2021. UK Health Security Agency, 2024.
2. Odoj K., Garlasco J., Pezzani M.D., et al. Tracking candidemia trends and antifungal resistance patterns across Europe: an in-depth analysis of surveillance systems and surveillance studies. J. Fungi (Basel). 2024; 10 (10): 685. doi: 10.3390/jof10100685

3. 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
4. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva, World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Radchenkova N., Stefanova P., Gouliamova D. Biochemical and physiological profiles of *Nakaseomyces glabratus* isolates from Bulgarian clinical samples. Life (Basel). 2025; 15 (6): 889. doi:10.3390/life15060889
6. Xu X., Sun Y., Hu D., et al. Molecular epidemiology of *Nakaseomyces glabrata* associated with vulvovaginal candidiasis revealed high genetic variability and the presence of novel genotypes in China. Virulence. 2025; 16 (1): 2543058. doi:10.1080/21505594.2025.2543058
7. Naskar S., Prajapati A., Kaur R. Antifungal drug resistance in *Candida glabrata*: role of cellular signaling and genome regulatory networks. FEMS Yeast Research. 2025; foaf025: 1-15 doi:10.1093/femsyr/foaf025
8. Pfaller M.A., Diekema D.J., Turmidge J.D., et al. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997-2016. Open Forum Infect Dis. 2019; 6: S79-94 doi:10.1093/ofid/ofy358
9. Astvad K.M.T., Johansen H.K., Roder B.L., et al. Update from a 12-year nationwide fungemia surveillance: increasing intrinsic and acquired resistance causes concern. J. Clin. Microbiol. 2018; 56:e01564-17 doi:10.1128/jcm.01564-17
10. Won E.J., Choi M.J., Kim M-N., et al. Fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream isolates, South Korea, 2008-2018. Emerg Infect Dis. 2021; 27: 779-88 doi:10.3201/eid2703.203482
11. CLSI. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: 3rd ed. CLSI guideline M44. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
12. Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия 2025-01. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. [Russian recommendations "Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs". Version 2025-01. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. (In Russ.)].
13. Guinea J., Meletiadis J., Arikan-Akdagli S., et al. EUCAST Definitive Document E.Def 7.4 (2023). Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. www.eucast.org
14. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, moulds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.4, E.Def 9.4 and E.Def 11.0 procedures. Version 6.0, 2025. www.eucast.org
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents. Version 12, 2025. www.eucast.org
16. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022
17. Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S., Jorgensen K.M., et al. European candidaemia is characterized by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM *Candida* III Study. J. Infect. 2023; 87 (5): 428-437. doi: 10.1016/j.jinf.2023.08.001
18. Kuthan R. *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*) MLST genotypes in Central Poland. Int. J. Mol. Sci. 2025; 26 (9): 4407. doi: 10.3390/ijms26094407
19. Chedsachai S., Yetmar Z.A., Ranganath N., et al. Antifungal susceptibility pattern of *Candida glabrata* from a Referral center and Reference laboratory: 2012-2022. Journal of Fungi. 2023; 9: 821. doi:10.3390/jof9080821
20. Carolus H., Biriukov V., Vreys J., et al. Survival of the “unfittest”: clinical emergence of hyper-multidrug-resistant *Nakaseomyces glabratus* with rare nonfunctional Erg3 and Erg11 and severely impaired fitness. bioRxiv, 2025 (preprint). doi: 10.1101/2025.02.05.636719

Поступила в редакцию журнала 09.12.25

Принята к печати 12.12.25



Для цитирования: Шаталова Е.В., Лазаренко С.В. Система «Степень иммуносупрессии макроорганизма – видовая принадлежность бактерий» при гнойно-воспалительных процессах смешанной этиологии и её диагностическое значение. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 71-74. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-71-74

For citation: Shatalova E.V., Lazarenko S.V. The system "Degree of immunosuppression of the macroorganism – species of bacteria" in purulent-inflammatory processes of mixed etiology and its diagnostic significance. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 71-74. (In Russ). doi:10.24412/1999-6780-2025-4-71-74

СИСТЕМА «СТЕПЕНЬ ИММУНОСУПРЕССИИ МАКРООРГАНИЗМА – ВИДОВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ БАКТЕРИЙ» ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЕЁ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

1Шаталова Е.В. (профессор)*, 2Лазаренко С.В. (зав. отд.)

¹Курский государственный медицинский университет (кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии); ²Курская областная многопрофильная клиническая больница, Курск, Россия

Изучены интегральные показатели иммунитета, являющиеся индикаторами нарушений гомеостаза и гомеокинеза организма при смешанных гнойно-воспалительных процессах *Candida*-бактериальной этиологии, с последующим установлением диагностического коэффициента, определяющего уровень зависимости степени иммуносупрессии макроорганизма от видовой принадлежности возбудителей гнойно-воспалительных процессов смешанной этиологии. Экспериментально доказано его диагностическое значение, заключающееся в прогнозировании возникновения госпитальных инфекций, что позволяет проводить адекватные профилактические и лечебные мероприятия, осуществлять анализ эпидемиологической обстановки и, в конечном итоге, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре (по материалам патента).

Ключевые слова: диагностика, гнойно-воспалительные процессы смешанной этиологии

THE SYSTEM "DEGREE OF IMMUNOSUPPRESSION OF THE MACROORGANISM-SPECIESOFBACTERIA" IN PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES OF MIXED ETIOLOGY AND ITS DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

1Shatalova E.V. (professor), 2Lazarenko S.V. (head of the clinical department)

¹Kursk State Medical University (Department of Microbiology, Virology, Immunology); ²Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russia

Integrated immune parameters, which serve as indicators of impaired homeostasis and homeokinetics in the body during mixed purulent-inflammatory processes of *Candida*-bacterial etiology, were studied. A diagnostic coefficient was then determined, which determines the degree of immunosuppression of the macroorganism depending on the species of pathogens causing purulent-inflammatory processes of mixed etiology. Its diagnostic value in predicting the occurrence of hospital-acquired infections was experimentally demonstrated, enabling appropriate preventive and therapeutic measures, epidemiological analysis, and, ultimately, a reduction in the length of hospital stay (according to patent materials).

Key words: diagnostics, purulent-inflammatory processes of mixed etiology

ВВЕДЕНИЕ

Формирование у широких слоев населения иммунологических расстройств, усугубляющих течение различных заболеваний и в конечном итоге ухудшающих качество жизни, является современной реальностью. К часто встречаемым патологическим процессам, которые составляют основу этого феномена, относят гнойно-воспалительные процессы (ГВП), которые наиболее часто обнаруживаются у иммунокомпрометированных больных (при ожоговых травмах, после хирургических вмешательств, облучении, при

* Контактное лицо: Шаталова Елена Васильевна,
e-mail: mikrobel@yandex.ru

использовании иммунодепрессантов и т.д.) [1, 2]. Наиболее значимыми из них считаются полизиологичные (смешанные) нозокомиальные ГВП, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами (стафилококками, псевдомонадами, энтеробактериями и др.), состоящими в ассоциациях из различных видов [3].

Однако на сегодняшний день особое беспокойство у врачей разных специальностей вызывают смешанные инфекции, возбудителями которых являются различные виды грибов рода *Candida* и бактерии [4, 5]. Известно, что грибы и бактерии – представители разных доменов (домен *Eukarya*, царство *Fungi* и домен *Bacteria* – прокариоты соответственно), что затрудняет диагностику [6-8] и является серьёзной проблемой для здравоохранения во всем мире.

Кроме того, в условиях *Candida*-бактериальной инфекции возникает парадоксальная для иммунной системы ситуация, которая требует одновременного включения двух направлений иммунного ответа – антибактериального и противогрибкового. Первичная гиперреактивность иммунной системы в конечном итоге приводит к истощению и летальному исходу [9].

В связи с этим проблема *Candida*-бактериальных инфекций требует комплексного исследования, в первую очередь – актуализации методов диагностики у иммунокомпрометированных больных и, соответственно, разработки параметров контроля и эпиднадзора последних.

Цель: разработать способ, позволяющий дифференцировать уровень иммуносупрессии, и экспериментально обосновать впервые предложенный нами диагностический коэффициент при гнойно-воспалительных процессах *Candida*-бактериальной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполняли на мышах линии СВА (n=240) массой 250-280 г, полученных из питомника лабораторных животных филиала Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (Пущино), прошедших карантинный режим вивария Курского государственного медицинского университета (КГМУ) и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Все исследования проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции, директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EС (от 22 сентября 2010 г.) по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей, и в соответствии с решением регионального этического Комитета при КГМУ.

Иммуносупрессию организма создавали путём выбора модели ожоговой травмы, так как известно, что в патогенезе термических повреждений большую роль играют механизмы дестабилизации иммунного статуса с развитием иммунодефицита, влекущего за собой возникновение комплекса патологических изменений практически во всех органах, вызванной как

самой травмой (через механизм стресса), так и интоксикацией, связанной с повреждением тканей [2,10].

Ожог III-В степени площадью около 30% поверхности тела животного получали под лёгким эфирным наркозом на депилированном участке кожи спины животного с помощью устройства, поддерживающего температуру обжигающей поверхности на уровне 100°C при экспозиции 8 сек. [11].

Для создания модели микст-инфекции ожоговую поверхность орошали через сутки после воспроизведения ожоговой травмы свежеприготовленной смесью из одинакового количества микробных клеток грибов *Candida albicans* и разных видов бактерий-ассоциантов. Экспериментальное формирование ассоциаций возбудителей было основано на частоте выделения последних (представители домена *Bacteria*) от больных при ГВП. Это были *C. albicans*+*Staphylococcus aureus*; *C. albicans*+*Pseudomonas aeruginosa* и *C. albicans*+*Escherichia coli* (по 0,2 мл 1 млрдн. взвеси).

Посевы из раны получали путем отпечатков с помощью стерильных бархатных штампов 1*1 см² на поверхности плотных элективных питательных сред: среда Сабуро с гентамицином служила для грибов рода *Candida*; N-ацетилпириддинийхлорид (ЦПХ) – для псевдомонад; Эндо и молочно-солевой агар – для кишечных палочек и стафилококков соответственно. Кровь для исследования брали на 3, 7, 14 сутки с момента воспроизведения ожога и инфицирования. Наблюдение за мышами проводили в течение 32 суток, ежедневно учитывая количество павших животных.

Для достижения цели были изучены интегральные показатели, являющиеся индикаторами нарушений гомеостаза организма: лизосомально-катионный тест (КБ-тест) (Шубич М.Г., 1974 г.) и эффект подавляющего действия на образование антител естественного ингибирующего фактора (ЕИФ) (Журавлëва Н.В., 1985 г.) с последующим определением диагностического коэффициента (ДК) [4].

Активность катионных белков определяли в условных единицах (у.е.) на основании вычисления среднего гистохимического коэффициента (СГК). ЕИФ, отличительной чертой которого является ингибирование активности циркулирующих в крови макромолекулярных (IgM) антител различной специфичности, выявляли с помощью реакции ингибирования агглютинации (РИА). Показателем РИА считали индекс ингибирования (ИИ). РИА расценивали как положительную, если ИИ был равен 1,2 и более.

Показателем ДК было отношение ИИ РИА к СГК исследуемой крови, который вычисляли по формуле:

$$ДК = \frac{ИИ РИА}{СГК КБ};$$

где – ДК – диагностический коэффициент, выраженный в условных единицах (у.е.); ИИ РИА – индекс ингибирования в реакции ингибирования агглютинации; СГК КБ – средний гистохимический показатель катионных белков [4].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ «MS Excel» и «STATISTICA 13.3 Trial» с применением критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне ожоговой травмы наблюдается развитие иммуносупрессии, что подтверждают полученные нами данные ($P<0,05$).

Активность кислород-независимых бактерицидных систем нейтрофилов периферической крови таких животных (КБ-тест) была достоверно снижена уже на 3 сутки исследования с выраженной активностью ЕИФ ($P<0,05$) относительно интактных мышей (табл.1).

Таблица 1

Показатели КБ-теста и ИИ РИА у мышей контрольных групп

Изучаемые показатели	Группы животных					
	Интактные		Ожоговая травма			
	Показатели в разные сроки исследования (сутки) $M \pm m$ (n=25)					
	3	7	14	3	7	14
КБ – тест, средний гистохимический показатель(СГК)	1,0 ± 0,2	0,3±0,01	0,4*±0,02	0,8±0,03		
ИИ РИА (естественный ингибитирующий фактор – ЕИФ)	1,0 ± 0,0	1,4±0,1	1,5*±0,4	1,3±0,2		
Выживаемость, %	100,0			85,0		
ДК (диагностический коэффициент)	1,0	4,6*	3,7	1,6		

Примечание: достоверность различий с данными контрольной группы: интактные – $P<0,05$.

Таблица 2

Показатели КБ-теста и ИИ РИА у мышей с *Candida*-бактериальной инфекцией на фоне ожоговой травмы

Изучаемые показатели	Группы животных									
	<i>C. albicans+ E. coli</i>			<i>C. albicans + S. aureus</i>			<i>C. albicans + P. aeruginosa</i>			
	Показатели в разные сроки исследования (сутки) $M \pm m$ (n=25)									
	3	7	14	3	7	14	3	7	14	
КБ-тест, средний гистохимический показатель (СГК)	0,3±0,03	0,3*±0,02	0,6±0,01	0,2±0,02	0,2*±0,03	0,4±0,01	0,1±0,01	0,1±0,02	0,1*±0,06	
ИИ РИА (естественный ингибитирующий фактор – ЕИФ)	1,7±0,3	1,6*±0,6	1,4±0,5	1,8±0,5	1,9*±0,6	1,6±0,5	2,9±0,6	3,9±1,2	3,7*±1,1	
Выживаемость, %			70,0			60,0			35,0	
ДК (диагностический коэффициент)	5,7*	5,3	2,3	9,0*	9,5	4,0	29,0*	39,0	37,0	

Примечание: достоверность различий с данными контрольной группы: интактные – $P<0,01$.

Корреляционный анализ выявленной нами статистически достоверной сильной прямой связи между степенью тяжести гнойно-воспалительного процесса *Candida*-бактериальной этиологии и выживаемостью животных ($r=0,891$ при $P<0,01$) позволяет отнести КБ-тест и ЕИФ к маркёрам дифференциальной диагностики *Candida*-бактериальной инфекции в условиях иммуносупрессии, что является основой и доминирующим фактором в течении и исходе таких инфекций.

Таким образом, нами впервые достоверно доказано, что система «Степень иммуносупрессии макро-

организма – видовая принадлежность бактерий в ассоциации с грибами рода *Candida*» по изучаемым показателям имеет диагностическое значение, и их ДК может быть использован для прогнозирования возникновения госпитальных инфекций, что позволит проводить адекватные профилактические и лечебные мероприятия, осуществлять анализ эпидемиологической обстановки и в целом сократит сроки пребывания пациентов в стационаре.

Установлено, что уровень иммуносупрессии организма таких животных и их выживаемость при *Candida*-бактериальной инфекции, обусловленной ожоговой травмой, находятся в прямой зависимости от видовой принадлежности бактерий-ассоциантов.

При изучении бактерицидной активности фагоцитов по уровню КБ и ЕИФ сыворотки крови у животных выявили, что активность ЕИФ в организме мышей находится в обратной зависимости относительно активности КБ. Выраженная активность ЕИФ в сыворотке крови животных с *Candida*-бактериальной инфекцией на фоне ожоговой травмы (от 1,7 до 1,9) сопровождалась достоверным ($P<0,01$) снижением уровня КБ в лизосомах фагоцитов (от 0,6 до 0,4) с увеличением ДК уже на 3 сутки исследования от 5,7 до 9,0 у.е. – при *C. albicans + E. coli* и *C. albicans + S. aureus* соответственно. Однако стойкая иммуносупрессия организма развивалась в группе мышей с *Candida*- псевдомонадной инфекцией на фоне ожоговой травмы. Выраженная активность ЕИФ сыворотки крови (2,9-3,9 на 3 и 7 сутки наблюдения) сопровождалась почти полным отсутствием КБ нейтрофилов периферической крови таких животных на всех сроках исследования с увеличением уже на 3 сутки ДК от 29,0 у.е. и выше (табл. 2).

области (акты внедрения №172 и №173 от 15.03.2018 г. и 20.04.2017 г. соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований достоверно показали, что по возрастанию степени тяжести вызываемой иммуносупрессии у мышей в условиях вторичного иммунодефицита и смешанной инфекции *Candida*-бактериальной этиологии изучаемые ассоци-

ации возбудителей располагались в следующей последовательности: грибы + кишечные палочки → грибы + стафилококки → грибы + псевдомонады.

Благодарность

Авторы выражают благодарность заведующему отделом клинических лабораторных исследований Копцеву Сергею Владимировичу ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» за организационную поддержку исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Метельская В.А., Байракова А.Л., Гречишникова О.Г., Родченков А.В. Выявление грибов рода *Candida* в биоматериале, полученном от пациентов в состоянии хронической иммуносупрессии. Проблемы медицинской микологии. 2021; 23 (2): 114. [Metelskaya V.A., Bayrakova A.L., Grechishnikova O.G., Rodchenkov A.V. Identification of *Candida* fungi in biomaterial obtained from patients with chronic immunosuppression. Problems in medical mycology. 2021; 23 (2): 114. (In Russ.)].
2. Kobayashi M., Toliver-Kinsky T., Suzuki F. Host defense antibacterial effector cells influenced by massive burns. In: Total burn care. Elsevier. 2018: 221-231. doi. org/10.1016/b978-0-323-47661-4.00020-4
3. Акимкин В.Г., Тутелян А.В., Орлова О.А. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП): Информационный бюллетень за 2018 г. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2019; 51 с. [Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Orlova O.A., et al. Infections related to the provision of medical care (IMT): Information Bulletin for 2018. Moscow: FBUN Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2019; 51 p. (In Russ.)]. URL:<https://elibrary.ru/item.asp?id=42425817>
4. Мамедов А., Одилова Г. Частота обнаружения дрожжеподобные грибы рода *Candida* с ассоциаций стафилококков. Eurasian Journal of Academic Research. 2022; 2 (11): 1098-1102. [Mammadov A., Odilova G. Frequency of detection of yeast-like fungi of the genus *Candida* from staphylococcal associations. Eurasian Journal of Academic Research. 2022; 2 (11): 1098-1102. (In Russ.)]. doi.org/10.5281/zenodo.7546467
5. Andriana Y., Widodo A.D.W., Arfijanto M.V. Synergistic interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* as well as *Candida tropicalis* in the formation of polymicrobial biofilms. J. Pure Appl. Microbiol. 2024;18 (1): 219-228. doi: 10.22207/JPAM.18.1.05
6. Шаталова Е.В., Парахина О.В. Патент № 040519 Евразийская патентная организация, Евразийское патентное ведомство «Способ дифференциальной диагностики уровня иммуносупрессии при гнойно-септическом процессе *Candida*-псевдомонадной этиологии» №201900123: заявл.12.03.2019: опубл. 15.06. 2022; заявитель ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). [Shatalova E.V., Parakhina O.V. Patent №040519 Eurasian Patent Organization, Eurasian Patent Office "Method of differential diagnosis of the level of immunosuppression in the purulent-septic process of Candida-pseudomonas etiology" № 201900123: application 12.03.2019: publ. 06/15/2022; the applicant is the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)].
7. Шаталова Е.В. Смешанные инфекции: механизм формирования госпитальных штаммов в условиях ассоциации с грибами рода Кандида. Монография. Краснодар: Издательский Дом – ЮГ, 2016; 86 с. [Shatalova E.V. Mixed infections: the mechanism of formation of hospital strains in association with fungi of the genus *Candida*. The monograph. Krasnodar: Publishing House – Yug, 2016; 86 p. (In Russ.)].
8. Шаталова Е.В., Парахина О.В., Летова Ю.С. Персистентный потенциал значимых возбудителей нозокомиальных инфекций в условиях ассоциации с грибами рода *Candida*. Проблемы медицинской микологии. 2019; 21 (3): 46-48. [Shatalova E.V., Parakhina O.V., Letova U.S. Persistent potential of significant causative agents of nosocomial infections in association with *Candida* fungi. Problems in medical mycology. 2019; 21 (3): 46-48. (In Russ.)].
9. Pereshein A.V., Kuznetsova S.V., Shevantaeva O.N. On the nonspecific resistance in burn injury: pathophysiological aspects (review). Sovremennye tehnologii v medicine 2020; 12 (3): 84-94. doi.org/10.17691/stm2020.12.3.11
10. Кузнецова Т.А., Андрюков Б.Г., Половов С.Ф., Гажса А.К. Современные аспекты иммунопатогенеза ожоговой травмы и иммуно-биохимические маркеры ранозаживления (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (8): 451-457. [Kuznetsova T.A., Andriukov B.G., Polovov S.F., Gazha A.K. Modern aspects of immunopathogenesis of burn injury and immune-biochemical markers of wound healing (review of literature). Clinical laboratory diagnostics. 2022; 67 (8): 451-457. (In Russ.)]. doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-451-457
11. Минухин В.В., Шамрай В.Г., Губина Т.Н. Устройство для нанесения дозированного ожога мелким животным. Деп. во ВНИМИ 29.07.85, № Д-9976. [Minukhin V.V., Shamray V.G., Gubina T.N. Device for applying metered burn to small animals. Dept. in VNIIMI on 07/29/85, No. D-9976. (In Russ.)].

Поступила в редакцию журнала 14.11.25

Принята к печати 01.12.25

Для цитирования: Ковыршин С.В., Босак И.А., Выборнова И.В., Богомолова Т.С., Тараксина А.Е., Васильева Н.В. Факторы патогенности и чувствительность к противогрибковым лекарственным средствам *Candida tropicalis* – возбудителя грибковых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Проблемы медицинской микологии. 2025; 27 (4): 75-80. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-75-80

For citation: Kovyrshin S.V., Bosak I.A., Vybornova I.V., Bogomolova T.S., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V. Virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida tropicalis* – an etiological agent of health-care associated infections. Problems in Medical Mycology. 2025; 27 (4): 75-80. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-75-80

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ *CANDIDA TROPICALIS* – ВОЗБУДИТЕЛЯ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Ковыршин С.В. (м.н.с., аспирант)*, Босак И.А. (с.н.с.), Выборнова И.В. (н.с.), Богомолова Т.С. (зав. лаб., доцент), Тараксина А.Е. (зам. директора, зав. лаб.), Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой)

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

В статье представлены данные по изучению вирулентности 18 штаммов *Candida tropicalis*, выделенных из стерильных в норме биосубстратов пациентов с инвазивным кандидозом, на мышах линии BALB/c в состоянии иммуносупрессии при внутривенном способе заражения. Изученные штаммы различались по чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам (ПГЛС), способности к образованию псевдомицелия *in vitro* и ферментативной активности. Выявлена взаимосвязь эстеразной активности и вирулентности штаммов (сильновирулентные и средневирулентные).

Ключевые слова: вирулентность, экспериментальная модель инвазивного кандидоза, *Candida tropicalis*, множественная устойчивость, резистентность, факторы патогенности, противогрибковые лекарственные средства

VIRULENCE FACTORS AND ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY OF *CANDIDA TROPICALIS* – AN ETIOLOGICAL AGENT OF HEALTH-CARE ASSOCIATED INFECTIONS

Kovyrshin S.V. (junior scientific researcher, graduate student), Bosak I.A. (senior scientific researcher), Vybornova I.V. (scientific researcher), Bogomolova T.S. (head of laboratory, associate professor), Taraskina A.E. (deputy director, head of laboratory), Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the department)

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

The article presents data of virulence of 18 isolates of *Candida tropicalis* from normally sterile biosubstrates of patients with invasive candidiasis in murine model of inbred BALB/c after intravenous inoculation. Examined isolates had different antifungal susceptibility patterns, production of pseudohyphae *in vitro* and enzymatic activity. A relationship between esterase activity and strain virulence was identified. (highly virulent and moderately virulent).

Key words: virulence, experimental model of invasive candidiasis, *Candida tropicalis*, multiple resistance, resistance, pathogenicity factors, antifungal drugs

ВВЕДЕНИЕ

Candida tropicalis – дрожжеподобный гриб рода *Candida* – частый возбудитель инвазивного кандидоза (ИК), отличительной чертой которого является высокая летальность, достигающая 40-60% [1]. Доля данного возбудителя в этиологической структуре ИК имеет региональные различия. Так, в странах Азии *C. tropicalis* занимает 2-е место, в США и Европе – 4-е [2, 3]. В Российской Федерации согласно регистру больных ИК, за период с 2014 по 2023 г.г., *C. tropicalis* находится на 5-ом месте среди возбудителей данной

* Контактное лицо: Ковыршин Сергей Валерьевич,
e-mail: Sergei.Kovyrshin@szgmu.ru

патологии [4]. Помимо этого, данный микромицет характеризуется нарастающей множественной устойчивостью к противогрибковым лекарственным средствам (ПГЛС) азолового ряда – 20% [5]. Согласно опубликованным данным в России, *C. tropicalis* имеет высокую устойчивость к флуконазолу (17,6%), перекрестную устойчивость к препаратам азолового ряда (5,9%) и чувствительность к амфотерицину В и эхинокандинам [6]. Реализация патогенных свойств этого гриба обусловлена следующими основными факторами: формированием псевдомицелия у планктонных клеток и в составе биопленок, а также продукцией внеклеточных ферментов – фосфолипаз, липаз, эстераз, протеиназ и гемолизинов [7]. На сегодняшний день остаются неизученными степень влияния каждого отдельного фактора на вирулентность штамма и ее ассоциация с множественной устойчивостью *C. tropicalis* к ПГЛС.

Цель работы: изучить вирулентность штаммов *C. tropicalis* с различной чувствительностью к ПГЛС, оценить факторы патогенности данного вида в экспериментальной модели инвазивного кандидоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы грибов. В исследование включено 18 штаммов *C. tropicalis*, выделенных из стерильных в норме биологических субстратов пациентов: 16 выделены из крови, 1 штамм – из перitoneальной жидкости, 1 штамм – из желчи.

Определение чувствительности к ПГЛС. Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) препаратов азолового ряда (флуконазола, вориконазола, позаконазола) и амфотерицина В проводили с помощью метода последовательных разведений согласно протоколу EUCAST E.Def 7.4 [8]. Для контроля качества использовали штамм *C. parapsilosis* ATCC 22019 (РКПГ-1245). Отнесение штаммов *C. tropicalis* к той или иной категории чувствительности (чувствительный, промежуточный или резистентный) проводили согласно клинически значимым пороговым значениям МПК в соответствии с документом EUCAST [9] и Российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия 2025-01 [10].

Оценка факторов патогенности. Для изучения фосфолипазной активности (Р) *C. tropicalis* готовили питательную среду путем добавления в Сабуро с 2% глюкозы 0,005 моль/л CaCl_2 («НеваРеактив», Россия), 1 моль/л NaCl (Научный центр фармакотерапии, Россия) и 8% стерильной эмульсии яичного желтка («Condalab», Испания) [11].

Агар для оценки эстеразной активности (Е) готовили из 10,0 г/л пептона («Condalab», Испания), 5,0 г/л NaCl , 0,1 г/л CaCl_2 , 15 г/л агара («Condalab», Испания). После автоклавирования и остывания среды до 50 °C в нее добавляли 5 мл/л стерильного Твина-80 («Sigma-Aldrich», США).

Среды разливали в чашки Петри («Медполимер», Россия) диаметром 90 мм. На агар наносили 5 мкл *C. tropicalis* густотой 0,5 ЕД по МакФарланд и инкубировали в течение 3 суток при 37 °C для определения фосфолипазной активности, при 35 °C – эстеразной. Каждый штамм был протестирован в трех повторениях.

Фосфолипазную (Р) и эстеразную (Е) активности определяли по размеру зоны преципитации вокруг колоний (Pz). Значение Pz выражали как отношение диаметра колонии к сумме диаметра зоны преципитации и колонии. Результаты оценивали следующим образом с присвоением категорий: отсутствие активности (N, Pz=1), слабая активность (L, Pz=0,9-0,99), средняя активность (M, Pz=0,8-0,89), сильная активность (H, Pz=0,7-0,79), очень сильная активность (VH, Pz≤0,69).

Способность к образованию псевдомицелия *in vitro* (Pm) выявляли путем следующей подготовки культуры: штамм *C. tropicalis* инкубировали в течение 12 часов в бульоне YPD при 30 °C (среда для ингибирования формирования псевдомицелия), затем культуру переносили в соотношении 1:10 в жидкую питательную среду RPMI-1640, содержащую 2% глюкозы и 10% сыворотки крупного рогатого скота, на 4 часа при 37 °C. Оценку степени образования псевдомицелия проводили путем световой микроскопии 3 полей зрения, анализируя не менее 100 дрожжевых клеток в каждом, вычисляя долю псевдомицелия от общего количества клеток [12].

Экспериментальная модель инвазивного кандидоза. Представленные материалы исследования соответствуют этическим нормам, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и требованиям, изложенным в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям. Проведение исследования рассмотрено и одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Лабораторные животные и подготовка к заражению. Модель инвазивного кандидоза была выбрана по результатам предыдущего исследования [13]. Использовали самцов белых мышей линии BALB/c с массой тела 18-20 г. Для введения животных в состояние нейтропении внутрибрюшинно вводили Эндоксан (циклофосфан) в дозе 150 мг/кг двукратно в -3, 0 дни эксперимента.

Методика заражения животных. Из суточных культур *C. tropicalis* готовили взвеси дрожжевых клеток в 0,9% растворе NaCl концентрацией 10^5 КОЕ/мл с подсчетом количества клеток в камере Горяева. Каждая экспериментальная группа животных (1 штамм гриба) состояла из 10 особей; заражение проводили путем внутривенного введения 0,5 мл приготовленных взвесей микромицетов через латеральную хвостовую вену. В качестве контроля была сформирована группа мышей в состоянии нейтропении без заражения.

Учет результатов. Наблюдение за зараженными животными выполняли ежедневно в течение 21 дня, учитывая количество погибших особей в группах. Вирулентность штаммов оценивали путем сравнения выживаемости мышей методом Каплана-Майера. Для каждого штамма рассчитывали следующие показатели летальности: медиану выживаемости животных в группе (Median); среднюю продолжительность жизни особи в группе (СПЖ, Mean).

Статистическая обработка данных. Обработку данных проводили в программе «STATISTICA for Windows». Поскольку все изучаемые параметры имели ненормальное распределение применяли непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни, корреляцию Спирмена. Дополнительно использовали иерархическую кластеризацию методом k-средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Профили чувствительности штаммов *C. tropicalis* к ПГЛС.

Фенотипические профили чувствительности изученных штаммов представлены в Таблице 1: 9 штаммов были чувствительны к ПГЛС, 5 штаммов обладали перекрестной устойчивостью к 2 или 3 препаратам азолового ряда, 3 штамма были резистентны к флуконазолу, 1 штамм – с множественной устойчивостью к классам азолов и полиенов.

Таблица 1

Субстраты выделения и профили чувствительности штаммов *C. tropicalis*, включенных в исследование

Штамм	Субстрат выделения	МПК / категория чувствительности			
		Амфотерицин В	Флукона-зол	Вориконазол	Позаконазол
KSV1	Кровь	1 / S	8 / R	0,5 / R	0,125 / R
KSV2	Кровь	0,5 / S	0,25 / S	0,015 / S	0,007 / S
KSV4	Кровь	1 / S	2 / S	0,06 / S	0,03 / S
KSV5	Кровь	0,5 / S	0,5 / S	0,03 / S	0,03 / S
KSV7	Кровь	1 / S	16 / R	2 / R	0,015 / S
KSV8	Кровь	0,5 / S	8 / R	0,125 / S	0,03 / S
KSV9	Кровь	1 / S	0,25 / S	0,06 / S	0,015 / S
KSV12	Кровь	2 / R	32 / R	4 / R	4 / R
KSV13	Кровь	0,5 / S	8 / R	0,015 / S	0,03 / S
KSV20	Кровь	0,125 / S	0,5 / S	0,06 / S	0,03 / S
KSV23	Кровь	1 / S	1 / S	0,015 / S	0,03 / S
KSV28	Желчь	0,5 / S	8 / R	4 / R	0,015 / S
KSV31	Кровь	0,5 / S	128 / R	4 / R	4 / R
KSV34	Кровь	0,5 / S	64 / R	0,125 / S	0,015 / S
KSV36	Кровь	0,25 / S	0,125 / S	0,015 / S	0,007 / S
KSV44	Перит. ж-ть	0,125 / S	0,125 / S	0,015 / S	0,007 / S
KSV78	Кровь	0,25 / S	0,5 / S	0,03 / S	0,015 / S
KSV79	Кровь	1 / S	0,5 / S	0,06 / S	0,03 / S

Оценка взаимосвязи устойчивости *C. tropicalis* к ПГЛС и вирулентности.

Гибель животных в контрольной группе без заражения не наблюдали в течение всего периода эксперимента. При анализе кумулятивной выживаемости в

группах мышей, зараженных штаммами *C. tropicalis* с различными профилями чувствительности к ПГЛС, различий не выявлено ($p=0,27$) (Рис. 1).

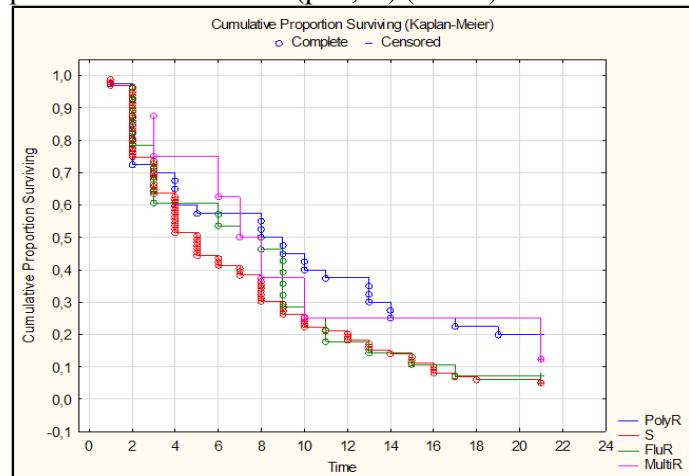


Рис. 1. Сравнение выживаемости животных, зараженных штаммами *C. tropicalis* с различной чувствительностью к ПГЛС.

Штаммы с перекрестной резистентностью к препаратам азолового ряда, с устойчивостью только к флуконазолу, а также с множественной устойчивостью к классам азолов и полиенов не отличались по вирулентности как между собой, так и в сравнении с чувствительными к ПГЛС штаммами *C. tropicalis*.

Вирулентность и характеристика факторов патогенности штаммов *C. tropicalis*.

Результаты оценки показателей выживаемости и факторов патогенности изученных штаммов *C. tropicalis* представлены в таблице 2.

Таблица 2
Характеристика вирулентности и факторов патогенности изученных штаммов *C. tropicalis*

Штамм	Показатели летальности		Ферментативная активность (значение Рz / категория)		Образование псевдомицелия, %
	Медана выживаемости	СПЖ	Фосфолипазная активность	Эстеразная активность	
KSV1	2	3,0	0,39 / VH	0,58 / VH	20%
KSV2	4	3,6	0,40 / VH	0,60 / VH	26%
KSV4	3	3,8	0,39 / VH	0,50 / VH	6%
KSV5	8	8,1	0,34 / VH	0,69 / VH	34%
KSV7	2	4,8	0,44 / VH	0,59 / VH	20%
KSV8	2	5,1	0,64 / VH	0,56 / VH	20%
KSV9	10	10,6	0,49 / VH	0,70 / H	6%
KSV12	7	9,9	0,60 / VH	0,67 / VH	27%
KSV13	11	13,4	0,93 / L	0,74 / H	49%
KSV20	3	3,2	0,39 / VH	0,69 / VH	17%
KSV23	3	4,5	0,40 / VH	0,57 / VH	58%
KSV28	14	15,9	0,77 / H	0,63 / VH	43%
KSV31	14	15,2	0,39 / VH	0,66 / VH	39%
KSV34	6	5,7	0,46 / VH	0,49 / VH	44%
KSV36	15	14,1	0,49 / VH	0,84 / M	2%
KSV44	12	14,1	0,46 / VH	0,72 / H	21%
KSV78	2	2,2	0,40 / VH	0,45 / VH	44%
KSV79	5	6,3	0,77 / H	1,00 / N	17%

В группах мышей, зараженных различными штаммами *C. tropicalis*, медиана выживаемости составила от 2 до 15 дней, СПЖ – от 2,2 до 15,9 дней. При количественной оценке факторов патогенности обнаружены штаммы с различными категориями продукции внеклеточных протеолитических ферментов и способностью к образованию псевдомицелия *in vitro* (диапазон составил от 6% до 58%). Таким образом, среди включенной в исследование выборки наблюдалась гетерогенность штаммов по всем изучаемым характеристикам: фосфолипазной и эстеразной активностям, по способности образовывать псевдомицелий *in vitro*, а также показателям летальности для животных в состоянии нейтропении.

Выявленные межштаммовые различия по вирулентности и факторам патогенности позволили оценить корреляционную зависимость между данными показателями. Полученные значения при применении метода Спирмена представлены в таблице 3.

Таблица 3

Корреляция факторов патогенности *C. tropicalis* и показателей летальности в экспериментальной модели

Коэффициент корреляции	Образование псевдомицелия	Фосфолипазная активность	Эстеразная активность	Медиана выживаемости	СПЖ
Образование псевдомицелия		-0,010	-0,335	0,046	0,040
Фосфолипазная активность	-0,010		0,348	0,274	0,449
Эстеразная активность	-0,335	0,348		0,641*	0,576*
Медиана выживаемости	0,046	0,274	0,641*		0,904*
СПЖ	0,040	0,449	0,576*	0,904*	

* - коэффициент корреляции достоверен ($p \leq 0,05$)

Так, по данным анализа значения медианы выживаемости и средней продолжительности жизни, в группе отмечали положительную, достоверную ($p \leq 0,05$) зависимость от значения Рз эстеразной активности. Другие же факторы патогенности не имели взаимосвязи как между собой, так и с показателями летальности. Исходя из этого, можно предположить о значимом влиянии эстеразы на вирулентность штаммов *C. tropicalis* в экспериментальной модели.

Разделение штаммов *C. tropicalis* по группам в зависимости от вирулентности.

Полученные данные о различии в показателях летальности позволили сгруппировать вошедшие в исследование штаммы *C. tropicalis* по вирулентности. По результатам иерархической кластеризации методом k-средних достоверно ($p \leq 0,05$) определены 2 группы ви-

рулентности – высоковирулентная (HV) и средневирулентная (MV). Данные кластеризации и кумулятивная выживаемость при делении штаммов в соответствии с ней представлены на рисунке 2.

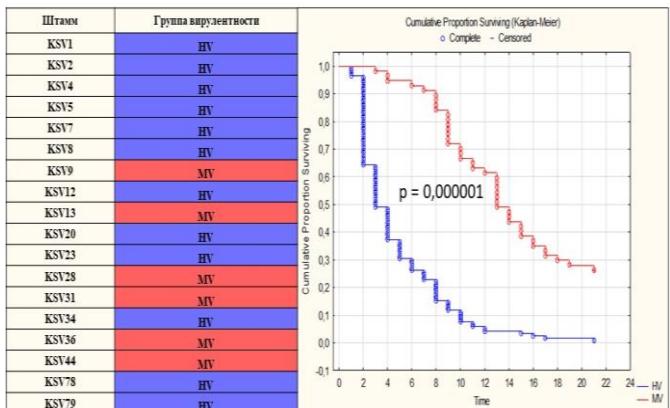


Рис. 2. Кластеризация штаммов *C. tropicalis* по показателям летальности и выживаемость животных, зараженных штаммами из высоковирулентной (HV) и средневирулентной (MV) групп.

Для группы HV медиана выживаемости находилась в диапазоне от 2 до 8 дней, СПЖ – от 2,2 до 9,9 дней, для группы MV – от 10 до 15 дней и от 10,6 до 15,9 дней соответственно.

При анализе различий между группами в МПК препаратов азолового ряда, значениях Рз внеклеточных протеолитических ферментов и продукции псевдомицелия *in vitro* установлено, что достоверно ($p=0,028$) отличалась только эстеразная активность штаммов, что подтверждает полученные ранее результаты о возможном влиянии данного ферmenta на вирулентность штаммов *C. tropicalis* (Рис. 3). Однако присутствие в группе HV штамма без эстеразной активности (KSV79, Рz=1) позволяет предположить о наличии других факторов патогенности, сочетано с эстеразной влияющей на вирулентность штаммов *C. tropicalis* в экспериментальной модели на животных в состоянии нейтропении.

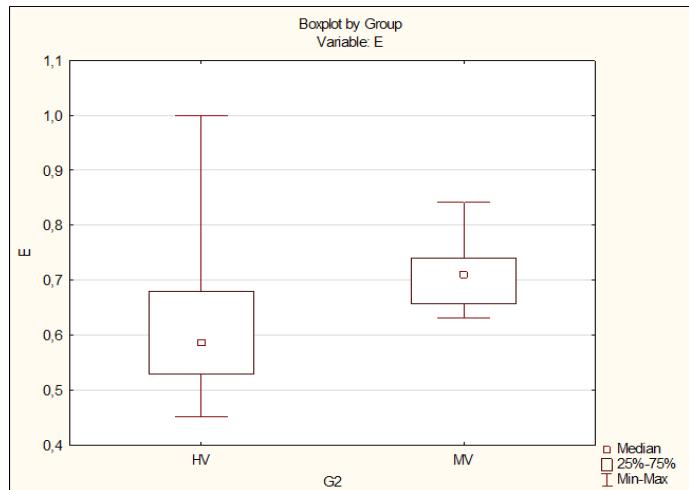


Рис. 3. Различие в эстеразной активности между группами вирулентности *C. tropicalis*, $p=0,028$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сведения о факторах патогенности клинических изолятов *C. tropicalis* ограничены, несмотря на то, что этот возбудитель ИК является одним из основных приоритетных грибковых патогенов (группа высокого приоритета) перечня ВОЗ (2022 г.) [1]. Цель большинства публикаций - раскрыть генетические механизмы регуляции морфогенеза *C. tropicalis* и вирулентности. В некоторых исследованиях используют мутантные штаммы и модели на личинках *Galleria mellonella* [14] либо оценивают влияния макро- / микроморфологической характеристики данного патогена в экспериментальной модели мышь линии BALB/c с определением грибковой нагрузки в органах [15]. Banarjee M. с соавторами сообщают о взаимосвязи между образованием псевдомицелия и вирулентностью штаммов *C. tropicalis*, заключив, что данные процессы взаимосвязаны на генетическом уровне посредством гена *UME6* с обратной зависимостью – высокая продукция псевдомицелия ассоциирована с меньшей вирулентностью штамма [16]. Аналогичный вывод был сделан в обзоре Kadosh D. с коллегами: для *Candida* не-*albicans* видов взаимосвязь «морфология – вирулентность» обратная, нежели для *C. albicans* [17]. Результатами нашей работы данный феномен не подтвержден – штаммы с различной способностью к образованию псевдомицелия *in vitro* не различались между собой по показателям летальности.

Определение ферментативной активности штаммов – одна из характеристик как фактора патогенности, оцениваемая в работах различных авторов. Так, по данным различных литературных источников, уровни фосфолипазной, эстеразной и гемолитической активностей различается как между видами грибов рода *Candida* [18, 19], так и внутри популяции *C. tropicalis* в зависимости от биосубстрата выделения [20, 21]. Однако в этих публикациях приведена лишь сравнительная или описательная характеристика штаммов

C. tropicalis и не сопоставляя полученные данные с показателями летальности пациентов с ИК или модельных животных.

Связь между резистентностью и вирулентностью в экспериментальной модели была выявлена Bohner F. с соавторами, которые пришли к выводу о значительном снижении вирулентности вида *C. tropicalis* при повышении экспрессии мембранных транспортеров *CDR1* и *MDR1*, ассоциированных как с устойчивостью к флюконазолу, так и с перекрестной резистентностью к препаратам азолового ряда. Также при появлении устойчивости к полиенам наблюдали снижение вирулентности штаммов *C. tropicalis* [22]. В ходе нашей работы взаимосвязь между устойчивостью к ПГЛС и выживаемостью в экспериментальной модели инвазивного кандидоза не установлена.

Дальнейшее изучение биологических особенностей *C. tropicalis* расширит наши представления о их прогностическом значении при грибковой инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ГИСМП).

ВЫВОДЫ

- Штаммы *C. tropicalis* различаются по вирулентности (сильно- и средневирулентные).
- Активность гидролитического фермента класса эстераз более выражена для сильновирулентных штаммов *C. tropicalis*
- Вирулентность изученных штаммов *C. tropicalis* не была ассоциирована с чувствительностью к противогрибковым лекарственным средствам.

Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания Минздрава России «Геномная эпидемиология множественно- и экстремально устойчивых к антимикробным препаратам, бактериальных и грибковых возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» НИОКР № 124021400014-5.

ЛИТЕРАТУРА

- WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. World Health Organization, 2022.
- Chakrabarti A., Sood P., Rudramurthy S.M., et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. Intensive Care Med. 2015; 41: 285-295. doi.org/10.1007/s00134-014-3603-2
- Arendrup MC, Arikhan-Akdagli S, Jørgensen KM, et al. European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM Candida III study. J Infect. 2023 Nov;87(5):428-437. doi: 10.1016/j.jinf.2023.08.001. Epub 2023 Aug 6. PMID: 37549695.
- Хостелди С.Н., Козлова О.П., Шадрикова 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
- Keighley C., Kim H.Y., Kidd S., et al. *Candida tropicalis* - a systematic review to inform the World Health Organization of a fungal priority pathogens list. Med Mycol. 2024; 62 (6): myae040. doi:10.1093/mymyae040

6. Богомолова Т.С., Ковыршин С.В., Выборнова И.В. и др. Распространенность множественной устойчивости к противогрибковым лекарственным средствам среди возбудителей инвазивного кандидоза. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (4): 3-10. [Bogomolova T.S., Kovyrshin S.V., Vybornova I.V., et al. Prevalence of antifungal multi-drug resistance among invasive candidiasis pathogens. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (4): 3-10. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2024-4-3-10
7. Dos Santos M.M., Ishida K. We need to talk about *Candida tropicalis*: virulence factors and survival mechanisms. Med Mycol. 2023; 61 (8): myad075. doi: 10.1093/mmy/myad075
8. Guinea J., Meletiadis J., Arikan-Akdagli S., et al. EUCAST Definitive Document E.Def 7.4 (2023). Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/AFST/methodology/EUCAST_E.Def_7.4_Yeast_definitive_revised_2023.pdf
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, moulds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.4, E.Def 9.4 and E.Def 11.0 procedures. Version 6, 2025. www.eucast.org
10. Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия 2025-01. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. [Russian recommendations “Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs”. Version 2025-01. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. (In Russ.)].
11. Price M.F., Wilkinson I.D., Gentry L.O. Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. Sabouraudia. 1982; 20 (1): 7-14. doi.org/10.1080/0036217828538003
12. Wakade R.S., Wellington M., Krysan D.J. Temporal dynamics of *Candida albicans* morphogenesis and gene expression reveals distinctions between *in vitro* and *in vivo* filamentation. mSphere. 2024; 9 (4): e0011024. doi:10.1128/msphere.00110-24
13. Босак И.А., Ковыршин С.В., Выборнова И.В. и др. Экспериментальный инвазивный кандидоз, обусловленный штаммами *Candida tropicalis* с различной чувствительностью к противогрибковым лекарственным средствам. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (4): 56-58. [Bosak I.A., Kovyrshin S.V., Vybornova I.V., et al. Experimental invasive candidiasis caused by *Candida tropicalis* strains with different antifungal susceptibility patterns. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (4): 56-58. (In Russ.)]. doi:10.24412/1999-6780-2024-4-56-60
14. Moralez A.T., Perini H.F., Furlaneto-Maia L., et al. Phenotypic switching of *Candida tropicalis* is associated with cell damage in epithelial cells and virulence in *Galleria mellonella* model. Virulence. 2016; 7 (4): 379-86. doi:10.1080/21505594.2016.1140297
15. Jiang C., Li Z., Zhang L., et al. Significance of hyphae formation in virulence of *Candida tropicalis* and transcriptomic analysis of hyphal cells. Microbiol Res. 2016; 192: 65-72. doi: 10.1016/j.micres.2016.06.003
16. Banerjee M., Lazzell A.L., Romo J.A., et al. Filamentation is associated with reduced pathogenicity of multiple non-albicans *Candida* species. mSphere. 2019; 4 (5): e00656-19. doi: 10.1128/mSphere.00656-19
17. Kadosh D., Mundodi V. A re-evaluation of the relationship between morphology and pathogenicity in *Candida* species. J Fungi (Basel). 2020; 6 (1): 13. doi: 10.3390/jof6010013
18. Tiwari, P., Nikhil, A., Tiwari, K. et al. *In vitro* determination of antifungal susceptibility and virulence factors in *Candida* species causing candidemia in North India Region. Discov. Public Health 2024; 21, 50. doi.org/10.1186/s12982-024-00175-0
19. Венчакова В.В., Паршикова Е.Г., Оганесян Э.Г. и др. Сравнение ферментативной и гемолитической активности клинически значимых видов *Candida* spp. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (2): 95. [Venchakova V.V., Parshikova E.G., Oganesyan E.G., et al. Comparison of enzymatic and hemolytic activities of clinically significant *Candida* spp. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (2): 95. (In Russ.)].
20. Treviño-Rangel R.J., Bodden-Mendoza B.A., Montoya A.M., et al. Phenotypical characterization and molecular identification of clinical isolates of *Candida tropicalis*. Rev. Iberoam. Microl. 2018; 35 (1): 17-21. doi:10.1016/j.riam.2017.05.002
21. Yu S., Li W., Liu X., et al. Distinct expression levels of ALS, LIP, and SAP genes in *Candida tropicalis* with diverse virulent activities. Front. Microbiol. 2016; 7: 1175. doi: 10.3389/fmicb.2016.01175
22. Bohner F., Papp C., Gácsér A. The effect of antifungal resistance development on the virulence of *Candida* species. FEMS Yeast Res. 2022; 22 (1): foac019. doi: 10.1093/femsyr/foac019

Поступила в редакцию журнала 08.12.25

Принята к печати 12.12.25



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»

Рег. № 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 ВИНИТИ. 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 16.12.2025 г.

Дата выхода в свет 24. 12. 2025 г.