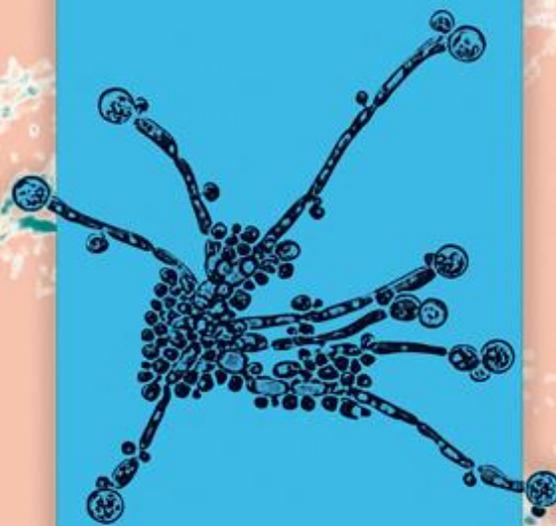


ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 26 №1



Problems in medical mycology

Vol.26 №1

2024

EDITORIAL BOARD

Chief Editor —

N.V. Vasilyeva — Honored Scientist of the Russian Federation, Ph.D., prof. (Russia)

Deputies Chief Editor —

K.I. Raznatovsky — M.D., prof. (Russia)

S.N. Khostelidi — M.D. (Russia)

A.E. Taraskina — Ph.D. (Russia)

Responsible secretary —

T.S. Bogomolova — Ph.D. (Russia)

Manager of Editorial Office —

E.S. Gukova (elena.gukova@szgmu.ru)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

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

PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY

Vol. 26, № 1, 2024

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

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

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 26, № 1, 2024

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., профессор (Россия)

Заместители главного редактора:

К.И. Разнатовский — д.м.н., профессор (Россия)

С.Н. Хостелиди — д.м.н. (Россия)

А.Е. Тараскина — к.б.н. (Россия)

Ответственный секретарь —

Т.С. Богомолова — к.б.н. (Россия)

Заведующая редакцией —

Е.С. Гукова (elena.gukova@szgmu.ru)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

<i>Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Шадринова О.В., Шагдилеева Е.В., Борзова Ю.В., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Успенская О.С., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Гусев Д.А., Завражнов А.А., Колбин А.С., Русякова И.А., Рубинчик В.Е., Соболев М.М., Танилова Л.И., Журавель С.В., Авдеенко Ю.Л., Шурпицкая О.А., Гордеева С.А., Богомолова Т.С., Оганесян Э.Г., Игнатьева С.М., Тараскина Е.А., Васильева Н.В.</i> Инвазивные микозы в отделениях реанимации и интенсивной терапии (анализ данных регистров и обзор литературы)	3
--	---

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

<i>Батракова Т.В., Долго-Сабурова Ю.В., Новикова Т.В.</i> Оценка подходов к диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза при беременности	22
<i>Шевяков М.А., Подгайнова А.А., Берест Д.Г., Митрофанов В.С.</i> Клинический случай успешного лечения эозинофильного эзофагита у взрослой пациентки	29
<i>Корнишева В.Г., Поликарпова Т.В., Прудникова Д.Ю., Кокулина Ю.П.</i> Ливедоидная васкулопатия у 65-летней пациентки..	35
<i>Милявская И.Р., Леина Л.М., Минеева О.К., Павлова Н.В., Сергеева И.С.</i> Чесотка у грудных детей. Клинический случай.....	41

КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

<i>Оганесян Э.Г., Гусева А.О., Чилина Г.А., Тараскина А.Е., Васильева Н.В.</i> Термотолерантность и галотолерантность <i>Candida auris</i> – ключи для видовой идентификации?	46
<i>Прокопьев В.В., Щеплякова Л.А., Руденко А.В., Карabasова А.Б.</i> Сравнительная оценка каталазной активности микроорганизмов кишечника человека.....	54
<i>Гончарова А.Р., Гостев В.В., Краева Л.А., Полев Д.Е., Гончаров Н.Е., Саитова А.Т., Голощапов О.В., Попенко Л.Н., Круглов А.Н., Пясецкая М.Ф., Гладин Д.П., Мельникова Е.В., Сидоренко С.В.</i> Фенотипическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов <i>Acinetobacter baumannii</i> , выделенных при нозокомиальных инфекциях с летальными исходами.....	60
<i>Мурадова С.А., Гурбанова С.Ф.</i> Эндобионты грибковых клеток как подтверждение симбиогенетической теории?	66

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

<i>Медведева Т.В., Леина Л.М.</i> XXXII Конгресс Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV)	73
---	----

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

<i>Khostelidi S.N., Kozlova O.P., Shadrivova O.V., Shagdileeva E.V., Borzova Yu.V., Smirnov S.A., Saturnov A.V., Uspenskaya O.S., Rysev A.V., Pichugina G.A., Gusev D.A., Zavrzhnov A.A., Kolbin A.S., Ruslyakova I.A., Rubinchik V.E., Sobol M.M., Tanilova L.I., Zhuravel S.V., Avdeenko Yu.L., Shurpitskaya O.A., Gordeeva S.A., Bogomolova T.S., Oganesyanyan E.G., Ignatieva S.M., Taraskina E.A., Vasilyeva N.V.</i> Invasive mycoses in intensive care units (analysis of registry data and literature review)	3
---	---

CLINICAL MYCOLOGY AND DERMATOVENERELOGY

<i>Batrakova T.V., Dolgo-Saburova Y.V., Novikova T.V.</i> Assessment of approaches to the diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis during pregnancy	22
<i>Shevyakov M.A., Podgainova A.A., Berest D.G., Mitrofanov V.S.</i> A clinical case of successful treatment of eosinophilic esophagitis in an adult patient	29
<i>Kornisheva V.G., Polikarpova T.V., Prudnikova D.Yu., Kokulina Y.P.</i> Livedoid vasculopathy in a 65-year-old woman	35
<i>Milyavskaya I.R., Leina L.M., Mineeva O.K., Pavlova N.V., Sergeeva I.S.</i> Scabies in infants. Clinical case	41

EXPERIMENTAL MICROBIOLOGY

<i>Oganesyanyan E.G., Guseva A.O., Chilina G.A., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V.</i> Thermotolerance and halotolerance of <i>Candida auris</i> – keys for species identification?	46
<i>Prokopiev V.V., Shcheblyakova L.A., Rudenko A.V., Karabasova A.B.</i> Comparative assessment of catalase activity of human intestinal micromycetes.....	54
<i>Goncharova A.R., Gostev V.V., Kraeva L.A., Polev D.E., Goncharov N.E., Saitova A.T., Goloshapov O.V., Popenko L.N., Kруглов A.N., Pyasetskaya M.F., Gladin D.P., Melnikova E.V., Sidorenko S.V.</i> Phenotypical and molecular-genetic characteristics of <i>Acinetobacter baumannii</i> isolates from nosocomial infections with fatal outcomes.....	60
<i>Muradova S.A., Gurbanova S.F.</i> Endobionts of fungal cells as verification of the symbiogenetic theory?	66

CHRONICLE AND INFORMATION

<i>Medvedeva T.V., Leina L.M.</i> XXXII Congress of European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)	73
---	----

Для цитирования: Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Шадривова О.В., Шагдилеева Е.В., Борзова Ю.В., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Успенская О.С., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Гусев Д.А., Завражнов А.А., Колбин А.С., Русякова И.А., Рубинчик В.Е., Соболев М.М., Танилова Л.И., Журавель С.В., Авдеенко Ю.Л., Шурпицкая О.А., Гордеева С.А., Богомолова Т.С., Оганесян Э.Г., Игнатъева С.М., Тараскина Е.А., Васильева Н.В. Инвазивные микозы в отделениях реанимации и интенсивной терапии (анализ данных регистров и обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 3-21. DOI:10.24412/1999-6780-2024-1-3-21

For citation: Khostelidi S.N., Kozlova O.P., Shadrivova O.V., Shagdileeva E.V., Borzova Yu.V., Smirnov S.A., Saturnov A.V., Uspenskaya O.S., Rysev A.V., Pichugina G.A., Gusev D.A., Zavrazhnov A.A., Kolbin A.S., Ruslyakova I.A., Rubinchik V.E., Sobol M.M., Tanilova L.I., Zhuravel S.V., Avdeenko Yu.L., Shurpitskaya O.A., Gordeeva S.A., Bogomolova T.S., Oganesyanyan E.G., Ignatieva S.M., Taraskina E.A., Vasilyeva N.V. 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

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРОВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Хостелиди С.Н. (доцент)*, ¹Козлова О.П. (доцент), ¹Шадривова О.В. (доцент), ¹Шагдилеева Е.В. (доцент), ¹Борзова Ю.В. (зав. клиникой), ²Смирнов С.А. (зав. отд.), ²Сатурнов А.В. (зав. отд.), ²Успенская О.С. (зав. отд.), ³Рысев А.В. (зам. главного врача), ³Пичугина Г.А. (зав. отд.), ⁴Гусев Д.А. (гл. врач), ⁵Завражнов А.А. (зав. отд.), ^{6,7}Колбин А.С. (зав. кафедрой, зав. отд.), ¹Русякова И.А. (зав. отд.), ⁸Рубинчик В.Е. (зав. отд.), ⁹Соболев М.М. (зав. отд.), ¹⁰Танилова Л.И. (зав. отд.), ¹¹Журавель С.В. (зав. отд.), ¹Авдеенко Ю.Л. (с.н.с.), ¹Шурпицкая О.А. (зав. лаб.), ⁴Гордеева С.А. (зав. лаб.), ¹Богомолова Т.С. (зав. лаб.), ¹Оганесян Э.Г. (ассистент кафедры), ¹Игнатъева С.М. (в.н.с.), ¹Тараскина Е.А. (зав. лаб.), ¹Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой)

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии; НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина; кафедра медицинской микробиологии), Санкт-Петербург; ²Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург; ³НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург; ⁴Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург; ⁵Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург; ⁶Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (кафедра клинической фармакологии); ⁷Детская городская больница №1, Санкт-Петербург; ⁸Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; ⁹Областной онкологический диспансер, Иркутск; ¹⁰Межрегиональный клинко-диагностический центр, Казань; ¹¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

*Инвазивные микозы являются актуальной проблемой у пациентов в критическом состоянии. Наиболее часто у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии развивается инвазивный кандидоз, но в последние годы выявляют и других возбудителей инвазивных микозов – *Aspergillus spp.*, *Mucorales spp.*, *Fusarium spp.* и т.д. Своевременно выполненные диагностические тесты необходимы для назначения адекватной антимикотической терапии. Тактика ведения пациентов в отделениях реанимации предусматривает назначение антимикотических препаратов для профилактики, эмпирической и этиотропной терапии. Правильный выбор стратегии ведения пациентов, основанный на выявлении факторов риска инвазивных микозов, наличии сопутствующих заболеваний, оценке тяжести клинической симптоматики, приводит к снижению частоты развития микотических осложнений без дополнительного риска культивирования резистентных штаммов микромицетов в условиях интенсивной терапии.*

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез, мукормикоз, фузариоз, отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), профилактика, противогрибковые препараты, эмпирическая терапия

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

INVASIVE MYCOSES IN INTENSIVE CARE UNITS (ANALYSIS OF REGISTRY DATA AND LITERATURE REVIEW)

¹Khostelidi S.N. (associate professor), ¹Kozlova O.P. (associate professor), ¹Shadrivova O.V. (associate professor), ¹Shagdileeva E.V. (associate professor), ¹Borzova Yu.V. (head of the clinic), ²Smirnov S.A. (head of the clinical department), ²Saturnov A.V. (head of the clinical department), ²Uspenskaya O.S. (head of the clinical department), ³Rysev A.V. (deputy chief physician), ³Pichugina G.A. (head of the clinical department), ⁴Gusev D.A. (chief physician), ⁵Zavrzhnov A.A. (head of the clinical department), ^{6,7}Kolbin A.S. (head of department, head of the clinical department), ¹Ruslyakova I.A. (head of the clinical department), ⁸Rubinchik V.E. (head of the clinical department), ⁹Sobol M.M. (head of the clinical department), ¹⁰Tanilova L.I. (head of the clinical department), ¹¹Zhuravel S.V. (head of the clinical department), ¹Avdeenko Yu.L. (senior scientific researcher), ¹Shurpitskaya O.A. (head of the laboratory), ⁴Gordeeva S.A. (head of the laboratory), ¹Bogomolova T.S. (head of the laboratory), ¹Oganesyanyan E.G. (assistant of the department), ¹Ignatieva S.M. (leading scientific researcher), ¹Taraskina E.A. (head of the laboratory), ¹Vasilyeva N.V. (director of the Institute, head of the department)

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology; Kashkin Research Institute of Medical Mycology; Department of Medical Microbiology), St. Petersburg; ²Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg; ³I.I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg; ⁴S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg; ⁵City Mariinsky Hospital, St. Petersburg; ⁶The first St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Department of Clinical Pharmacology); ⁷Children City Hospital №1, St. Petersburg; ⁸V. A. Almazov International Medical Research Center, St. Petersburg; ⁹Regional Oncological Dispensary, Irkutsk; ¹⁰Regional Clinical Diagnostic Center, Kazan; ¹¹N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

*Invasive mycoses are an urgent problem in critically ill patients. Invasive candidiasis develops most often in patients in intensive care units, but in recent years other pathogens of invasive mycoses have been identified – *Aspergillus* spp., *Mucorales* spp., *Fusarium* spp., etc. Timely diagnostic tests are necessary for the*

appointment of adequate antimycotic therapy. The tactics of patient management in intensive care units provides for the appointment of antimycotic drugs for prevention, empirical and etiotropic therapy. The correct choice of a patient management strategy based on the identification of risk factors for invasive mycoses, the presence of concomitant diseases, and an assessment of the severity of clinical symptoms leads to a decrease in the incidence of mycotic complications without additional risk of cultivating resistant strains of micromycetes in intensive care.

Key words: invasive candidiasis, invasive aspergillosis, mucormycosis, fusarium, intensive care unit (ICU), prevention, antifungal drugs, empirical therapy

ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия достижения в современной медицине, особенно в интенсивной терапии, способствовали не только возрастанию продолжительности жизни пациентов, но и увеличению числа иммунокомпрометированных больных. Использование новых технологий, хирургические манипуляции, нарушение естественных барьеров, многочисленные инвазивные процедуры и длительное лечение антибиотиками широкого спектра действия приводят к развитию инфекционных грибковых осложнений в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. Ведущей грибковой инфекцией в условиях ОРИТ является инвазивный кандидоз. В 2007 г. результаты исследования EPIC II, включающего отделения интенсивной терапии 265 стран, показали, что 19% возбудителей сепсиса – это микромицеты [2]. Преимущественно выделяли *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Инвазивные микозы ассоциировались с высокой смертностью, увеличением длительности и стоимости лечения [3-5].

Candida spp. являются третьей по значимости причиной сепсиса в отделениях интенсивной терапии. Инвазивный кандидоз (ИК) составляет до 90% инвазивных микозов в ОРИТ [6]. По данным исследований, кумулятивная частота эпизодов ИК составляет 7,07 на 1000 госпитализаций в ОРИТ [2, 7]. Термин ИК включает в себя кандидемию, острый и хронический диссеминированный кандидоз, перитониты и другие инвазивные инфекции, вызванные грибами рода *Candida* [8]. Отметим, что спектр возбудителей инвазивного кандидоза изменился за последние десятилетия во всем мире. Частота инфекций, вызванных *Candida albicans*, снизилась при относительном росте числа инфекций, связанных с не-*albicans* видами, что обусловлено, в том числе, быстрым распространением *Candida auris* [1, 9]. Вместе с тем общая смертность при ИК в ОРИТ достигает 40-47% [1, 8, 9]. Несмотря на то, что атрибутивную летальность трудно установить, кандидемия была идентифицирована как независимый предиктор смертности у пациентов в критическом состоянии

[10]. При этом в многочисленных исследованиях показано, что отсутствие антимикотической профилактики и эмпирической терапии связаны с высоким риском смертности [11, 12].

Инвазивный аспергиллез (ИА) – оппортунистическая инфекция, которая возникает в основном у пациентов с длительными периодами нейтропении, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТКСК) или трансплантацию солидных органов, а также у лиц с первичными иммунодефицитами [2]. В последние годы ИА все чаще развивается у пациентов без классических факторов риска с такими фоновыми заболеваниями, как хроническая обструктивная болезнь легких и другие хронические заболевания дыхательной системы; аутоиммунной патологией; декомпенсированным циррозом печени или острой печеночной недостаточностью, солидными новообразованиями, хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, тяжелыми формами гриппа и COVID-19; реже – без каких-либо факторов риска, кроме длительного пребывания в ОРИТ [13]. Частота ИА в ОРИТ, по опубликованным данным, колеблется от 0,3% до 6,9% в зависимости от специфики отделения, с общей смертностью 60-90% [2, 14].

Наряду с ростом частоты встречаемости ИК и ИА в ОРИТ, все чаще появляются публикации об инвазивных микозах другой этиологии. Преимущественно это редкие дрожжеподобные возбудители и нитчатые микромицеты, такие как *Mucorales* spp., *Fusarium* spp. и т.д. [15-17].

В связи с этим целью данного обзора стал эпидемиологический анализ основных инвазивных микозов, наблюдаемых в ОРИТ. Особое внимание уделено стратегиям применения антифунгальных препаратов с учетом высокого риска летального исхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России созданы регистры больных инвазивными микозами [18, 19], в том числе инвазивным кандидозом, инвазивным аспергиллезом и редкими инвазивными микозами. Регистры включают в себя более 150 различных показателей, которые учитывают при наблюдении за пациентами, такие как: информация об истории развития заболевания, анамнез жизни больных, наличие и отсутствие возможных факторов риска для развития инвазивных грибковых инфекций (ИГИ), результаты инструментального и лабораторного обследования, а также данные о проводимой антимикотической терапии, хирургическом лечении и выживаемости. Регистры ИГИ одобрены локальным этическим комитетом.

За период наблюдения с 1998 г. по 2023 г. в регистры включили более 2000 пациентов. Для постановки диагноза инвазивных микозов использовали критерии EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer Mycoses Study Group criteria), (2019, 2020 гг.) [20-22]. Для определения чувствительности патогенов к противогрибковым лекарственным средствам использовали методы микроразведений и диско-диффузионный. К редким инвазивным микозам относили мукормикоз, фузариоз, трихоспороноз и другие инвазивные микозы, развивающиеся реже, чем в 1 случай на 1000000 населения в год [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Инвазивный кандидоз у больных в ОРИТ в РФ.

В регистр больных ИК проспективно включили 751 взрослого пациента с ИК из 24 учреждений РФ (2014-2023 гг.); из них в ОРИТ – 512 (68%), мужчин – 56%, женщин – 44%, возраст – от 29 до 96 лет (медиана – 56÷14,6 лет). В хирургических отделениях реанимации и интенсивной терапии находилось 46% больных, терапевтических ОРИТ – 54%. На момент диагностики ИК балл динамической оценки органной недостаточности (SOFA) составлял 7 [÷3,4 балла]. Диагностировали ИК на 5-63 сутки от момента госпитализации в ОРИТ (медиана – 15÷13,08 дней). Установлено, что длительность пребывания пациентов в стационаре (44 vs 28 дней, $p=0,001$) и ОРИТ (18 vs 10 дней, $p=0,02$) достоверно влияла на развитие ИК по сравнению с больными ОРИТ без ИК.

Основными фоновыми заболеваниями были: хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН) (ишемическая болезнь сердца – ИБС, ХСН 2-3 ст.) – 48%, онкопатология – 32%, сахарный диабет (СД) декомпенсированный – 24%, коронавирусная инфекция (COVID-19) – 18%, трансплантация органов и тканей – 16%, язвенная болезнь желудка (перфорация) – 10%, ВИЧ – 9%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 5%, аутоиммунные заболевания – 5%.

Факторы риска, наблюдаемые у больных ИК, включали: применение ≥ 2 антибактериальных препаратов широкого спектра действия (91%), наличие центрального сосудистого катетера (74%), сепсис (43%), колонизацию *Candida* spp. ≥ 2 и более нестерильных локусов (43%), полное парентеральное питание (40%), бактериемию (32%), искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (32%), оперативное лечение на органах брюшной полости (29%), перфорацию органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (26%), повторные переливания крови (26%), гипотальбуминемию (26%), гемодиализ (15%), инфициро-

ванный панкреонекроз (5%). Медиана длительности использования центрального венозного катетера (ЦВК) до развития ИК составила 10 дней (общая продолжительность – от 0 до 39 дней). Смену ЦВК после диагностирования ИК в среднем проводили в первые 24 часа (0-6 дней).

Основные клинические варианты ИК, по данным регистра: кандидемия (77%), кандидозный перитонит (12%), поражение центральной нервной системы (7%), эндокардит (1%), остеомиелит (1%), эндофтальмит (1%), поражение почек (1%). Клинические проявления неспецифичны, наиболее характерны: лихорадка рефрактерная к антибактериальным препаратам широкого спектра действия (88%), нестабильность гемодинамики (62%), развитие полиорганной недостаточности (45%).

В отделениях реанимации и интенсивной терапии возбудителей инвазивного кандидоза в культуре выделили у 100% пациентов из следующих биосубстратов: кровь (77%), перитонеальная жидкость (12%), ликвор (7%), образцы тканей (послеоперационный материал, биоптат, аутопсийный материал) (4%).

Выделяли следующих возбудителей ИК: *Candida albicans* (45%), *Candida parapsilosis* (13%), *Nakaseomyces glabrata* (9%), *Candida auris* (9%), *Candida tropicalis* (7%), *Pichia kudriavzevii* (2%), *Candida guilliermondii* (2%), *Candida dubliniensis* (2%), *Candida intermedia* (1%), *Candida lusitanae* (1%), *Candida metapsilosis* (1%), *Candida norvegensis* (1%), *Candida famata* (1%), *Candida inconspicua* (1%), *Candida lipolytica* (1%), *Candida* spp. (3 %). Тест на чувствительность к антимикотикам выполняли в 74% случаев. Все выделенные штаммы *C. auris* были резистентными к азолам (флуконазолу и вориконазолу) и чувствительными к эхинокандинам (каспофунгин и микафунгин) в 100% случаев.

Эмпирическую терапию проводили 42% больных (флуконазол – 68%, эхинокандины – 42%). Только после получения микробиологического посева лечение было назначено 58% пациентов: триазолы применяли у 61% (флуконазол – 42%, вориконазол – 19%), эхинокандины – у 37% (каспофунгин – 7%, микафунгин – 24%, анидулофунгин – 6%), амфотерицин В – у 2%. Общая 30-дневная выживаемость больных ИК в ОРИТ составила 67% (общая смертность – 33%).

Инвазивный аспергиллез у больных в ОРИТ в РФ.

В регистр больных инвазивным аспергиллезом на 2023 г. включили 920 взрослых пациентов с доказанным и вероятным ИА. В ОРИТ ИА диагностировали у 110 человек (12%) в возрасте от 18 до 99 лет (медиана – 55,5 лет), мужчины – 62%.

Основными фоновыми нозологиями у больных в ОРИТ были онкогематологические заболевания (61%), преимущественно лимфомы (26%) и острые лейкозы (25%), значительно реже – другая онкогематологическая патология (10%). У негематологических пациентов: тяжелая пневмония (20%), аутоиммунная патология (8%), злокачественные новообразования (5%), заболевания сердечно-сосудистой системы (3%), первичные иммунодефициты (2%), прочие нозологии (1%). Дополнительные фоновые состояния: неконтролируемый сахарный диабет (18%), острая или хроническая почечная недостаточность (12%). Общие факторы риска развития ИА в ОРИТ: применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) (75%), лимфоцитопения $<1,0 \times 10^9 / \text{л}$ (69%), (медиана – 18 дней); агранулоцитоз (45%) и иммуносупрессивная терапия (26%). Реципиенты ТГСК составили 15%, реакцию «трансплантат против хозяина» отмечали у 81%.

Основной локализацией ИА были легкие (98%), реже диагностировали поражение центральной нервной системы (ЦНС) (9%) и диссеминацию инфекции с поражением ≥ 2 органов (15%). Наиболее частыми клиническими проявлениями ИА в ОРИТ были: лихорадка (85%), дыхательная недостаточность (74%), кашель (65%), боль в грудной клетке (25%) и кровохарканье (21%). На компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости выявляли: двусторонние очаговые поражения (71%), симптом «матового стекла» (25%), симптом «серпа» и/или полости деструкции (22%), гидроторакс (21%), реже определяли симптом «ореола» (4%).

В отделениях реанимации и интенсивной терапии возбудителей инвазивного аспергиллеза в культуре выделили у 33% пациентов (БАЛ – 98%, кровь – 2%). Возбудителями инвазивного аспергиллеза в ОРИТ были: *Aspergillus fumigatus* (54%), *A. niger* (22%) и *A. flavus* (17%). В 7% случаев возбудителями ИА были криптоические виды *Aspergillus* (*A. nidulans*, *A. ochraceus*, *A. versicolor* и др.).

Для лечения ИА преимущественно использовали вориконазол (84%), реже – другие антимикотические препараты (каспофунгин – 18%, липосомальный амфотерицин В (АМВ) – 6%, позаконазол – 4%). Общая 12-недельная выживаемость составляла 48%.

Инвазивные микозы, вызванные редкими возбудителями.

В регистр больных редкими инвазивными микозами на 2023 г. проспективно включили 310 человек. Из них в ОРИТ находились на момент диагностики ИГИ 32% (n=100). Пациенты с мукормикозом составили 51% (n=51), мужчины – 52%, женщины – 48%, медиана возраста – 35 лет (от 18 до 74 лет). Больных инвазивными микозами, вызванными другими редкими плесневыми микромицетами, было

21% (n=21), мужчин – 45%, женщин – 55%, медиана возраста – 30 лет (от 18 до 67 лет); пациентов с инвазивными микозами, обусловленными редкими дрожжеподобными микромицетами, – 28% (n=28), мужчин – 55%, женщин – 45%, медиана возраста – 29 лет (от 18 до 43 лет).

Основными фоновыми состояниями у пациентов с мукормикозом; инвазивными микозами, вызванными другими редкими плесневыми микромицетами; с инвазивными микозами, обусловленными редкими дрожжеподобными микромицетами, были: онкогематологические заболевания (64% vs 60% vs 11%), сахарный диабет (25% vs 5% vs 0), политравмы и ожоги (12% vs 5% vs 30%), состояние после трансплантации органов (6% vs 5% vs 0), предшествующие хирургические вмешательства (6% vs 5% vs 55%), ХОБЛ (2% vs 20% vs 0), СПИД (2% vs 3% vs 10%). У всех больных выявляли один или несколько факторов риска развития инвазивного микоза: наличие ЦВК (100% vs 95% vs 100%), ИВЛ (77% vs 68% vs 70%), длительный прием ГКС (80% vs 73% vs 50%), бактериальный сепсис (76% vs 86% vs 95%), лимфоцитопению (69% vs 77% vs 45%) и агранулоцитоз (59% vs 55% vs 30%), алло-ТКСК (32% vs 23% vs 5%), кетоацидоз (25% vs 5% vs 0). Основные клинические варианты редких ИГИ: поражение легких (60% vs 64% vs 0), околоносовых пазух (ОНП) (34% vs 18% vs 0), ЦНС (27% vs 9% vs 20%), кожи и мягких тканей (21% vs 9% vs 0), ЖКТ (12% vs 0 vs 0), диссеминированный микоз (44% vs 36% vs 88%).

При посеве биосубстратов возбудителя в культуре выделили у 64% vs 100% vs 100% пациентов. Возбудителями мукормикоза в ОРИТ были: *Rhizopus* spp. (46%), *Rhizomucor* spp. (18%), *Lichtheimia* spp. (14%), *Mucor* spp. (12%); других редких плесневых инвазивных микозов: *Fusarium* spp. (35%), *Paecilomyces* spp. (25%), *Acremonium* spp. (10%), *Trichoderma* spp. (10%), *Exophiala* spp. (5%), *Scopulariopsis* spp. (5%), *Scedosporium* spp. (5%), *Cladosporium* spp. (5%); инвазивных микозов, вызванных редкими дрожжеподобными грибами: *Trichosporon* spp. (40%), *Rhodotorula* spp. (33%), *Geotrichum* spp. (17%), *Saccharomyces* spp. (7%), *Malassezia* spp. (3%).

Антимикотическую профилактику получали менее 10% всех пациентов (8% vs 10% vs 0), эмпирическую терапию – менее 1/3 (29% vs 27% vs 20%), антимикотическую терапию – 88%. Наиболее часто для лечения мукормикоза применяли позаконазол (42%), липидные формы АмВ (40%), амфотерицина В дезоксихолат (38%). Общая выживаемость больных мукормикозом в течение трех месяцев составила 37%. В терапии других редких плесневых микозов использовали вориконазол (45%), амфотерицин В дезоксихолат (25%), итраконазол (15%), эхинокандины (10%), амфотерицина В липидные

формы (10%) и позаконазол (15%). У 20% пациентов применяли комбинированную антимикотическую терапию. Хирургическое лечение проведено у 20% больных. Общая выживаемость пациентов в течение 12 недель – 50%. Больным с ИГИ, вызванными редкими дрожжеподобными микозами, назначали флуконазол (55%), вориконазол (15%), амфотерицин В дезоксихолат (40%) и эхинокандины (10%). Общая выживаемость пациентов в течение 30 дней составила 40%.

Инвазивные микозы в ОРИТ у детей.

В период с 2004 по 2023 гг. в регистр включили 356 детей с инвазивными микозами.

Инвазивный кандидоз у детей в ОРИТ.

В регистр детей, больных ИК, на 2023 г. включили 64 ребенка с доказанным ИК. В ОРИТ ИК диагностировали у 70% пациентов (n=45) в возрасте от 1 суток жизни до 14 лет, девочек – 51%; новорожденных – 89%. Медиана среднего возраста на момент постановки диагноза у детей 1 года жизни составила 21 день, в группе от 1 года до 14 лет – 10,5 лет. Фоновыми состояниями были: внутриутробные инфекции – 64%, ревматологические заболевания – 11%, врожденные пороки развития – 9%, вирусные и бактериальные инфекции – по 7%; факторами риска ИК: применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (98%), наличие центрального сосудистого катетера (91%), ИВЛ (85%), недоношенность (69%), полное парентеральное питание (60%), использование других катетеров (51%), переливание крови (42%).

Мы наблюдали следующие клинические варианты ИК у детей: кандидемию (84%), поражение ЦНС (13%), поражение почек (4%), эндофтальмит (2%), эндокардит (1%).

Возбудителями ИК в педиатрической популяции являлись: *C. albicans* (38%), *C. parapsilosis* (24%), *C. famata* (9%), *C. guilliermondii* (7%), *C. tropicalis* (4%), *C. pelliculosa* (4%), *C. krusei* (4%), *C. lipolytica* (2%), *Candida* spp. (8%). Тест на чувствительность к антимикотикам выполняли в 64% случаев. Полирезистентные штаммы не зарегистрированы. Диагностические тесты на манан/антиманн, а также тест на 1-3 Б-Д глюкоз и тест у детей не использовали.

Антифунгальную профилактику провели у 73% пациентов. В первые 24 часа после установки диагноза ИК смену ЦВК осуществили у 71%. Эмпирическую терапию получали 42% больных (флуконазол – 66%, эхинокандины – 17%, вориконазол – 17%). Этиотропную терапию назначали всем пациентам: триазолы применяли у 91% (флуконазол – 90%, вориконазол – 10%), эхинокандины – у 27% (микафунгин – 100%), полиены – у 16% (АмВ дезоксихолат – 86%, липосомальный АмВ – 14%). Общая 30-дневная выживаемость детей с ИК в ОРИТ составила 78%.

Инвазивный аспергиллез у детей в ОРИТ в РФ.

В регистр детей, больных ИА, на 2023 г. включили 234 ребенка с доказанным и вероятным ИА. В ОРИТ ИА диагностировали у 11% пациентов (n=25) в возрасте от 1 месяца до 17 лет (медиана – 9 лет), девочек – 60%. Основными фоновыми состояниями у детей в ОРИТ были онкогематологические заболевания (52%), онкологические (20%), ревматологические (16%) и другие нозологии (первичный иммунодефицит (ПИД) – 4%, COVID-19 – 4%, внутриутробная инфекция – 4%); факторами риска ИА: тяжелая нейтропения (44%), лимфоцитопения <1,0x10⁹/л (60%), применение системных ГКС (44%) и иммуносупрессоров (24%), а также алло-ТГСК (12%), которая в 75% случаев приводила к развитию реакции «трансплантат против хозяина».

Основной локализацией ИА были легкие (88%), внелегочные проявления отмечали у 32% детей, поражение ≥2 органов – у 24%. Выявлены основные клинические проявления ИА в ОРИТ: лихорадка (68%), дыхательная недостаточность (60%), кашель (56%), очень редко – кровохарканье (1%). При легочной локализации процесса на КТ органов грудной полости (ОГП) наблюдали двусторонние очаговые поражения (64%) и симптом «матового стекла» (18%), изредка – симптомы «серпа» (4%) и «ореола» (4%). Возбудителями ИА у детей в ОРИТ были *A. niger* (75%) и *A. flavus* (25%).

Антифунгальную терапию получили 92% пациентов. Для лечения ИА преимущественно использовали вориконазол (84%), другие антимикотические препараты применяли реже (каспофунгин – 35%, позаконазол – 12%, липидный комплекс АмВ – 16%, липосомальный АмВ – 4%, АмВ дезоксихолат – 4%, итраконазол – 4%, анидулофунгин-4%). Общая 12-недельная выживаемость составила 52%.

Инвазивные микозы, вызванные редкими возбудителями.

В регистр больных редкими инвазивными микозами на 2023 г. включили 58 детей. Из них в ОРИТ находились на момент ИГИ 24% (n=14). У 100% пациентов в возрасте от 1 месяца до 15 лет (медиана – 9 лет) диагностировали мукормикоз, преимущественно у мальчиков – 85%. Фоновыми состояниями в педиатрической группе были: онкогематологические заболевания (57%), ПИД (21%), внутриутробная инфекция (14%), ревматологическая патология (8%); факторами риска: использование ГКС (64%) и иммуносупрессоров (29%), тяжелая нейтропения (50%) и лимфоцитопения <1,0x10⁹/л (43%), а также алло-ТГСК (29%), у 83% которых развилась реакция «трансплантат против хозяина». Основными клиническими вариантами мукормикоза были: поражение легких (64%), костей (43%), ОНП (43%), кожи и

мягких тканей (29%), диссеминированный микоз (36%).

Диагноз был подтвержден гистологически у 64% пациентов. Выявили следующих возбудителей мукормикоза у детей в ОРИТ: *Lichtheimia* spp. (33%), *Rhizopus* spp. (33%), *Rhizomucor* spp. (17%), *Mucor* spp. (17%).

Антимикотическую профилактику получали 79% всех больных, эмпирическую терапию – 29%, антимикотическую терапию – 64% детей с мукормикозом. Наиболее часто для лечения мукормикоза применяли липидные формы АмВ (50%), каспофунгин (50%), липосомальный АмВ (36%) и позаконазол (36%), реже – изовуконазол (14%) и амфотерицин В дезоксихолат (14%). У 57% пациентов использовали комбинированную антимикотическую терапию. Хирургическое лечение провели у 57% детей. Общая выживаемость больных мукормикозом в течение трех месяцев составила 36%.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Инвазивные грибковые инфекции – заболевания, обусловленные микроскопическими грибами, стали актуальной проблемой у иммунокомпрометированных пациентов. Число лиц с микотическими осложнениями в ОРИТ прогрессивно возрастает, что связано с тяжелым общим состоянием пациентов, активным использованием высокотехнологичных методов лечения и диагностических процедур.

Наиболее актуальными инфекциями в ОРИТ во всем мире считают инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез и мукормикоз [2, 3]. Результаты наблюдений в РФ также показывают рост числа инвазивных микозов в ОРИТ [24, 25]. По данным наших регистров, ИК также является наиболее частой регистрируемой инфекцией в ОРИТ и составляет 68% от всех больных ИК (n=512), в то время как ИА только 12% (n=110), а редкие ИГИ – 32% (n=100).

Инвазивный кандидоз. Глобальные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ИК увеличивается ежегодно. Эти показатели различаются в зависимости от экономического статуса стран и в среднем составляют 3-5 случаев на 100 000 человек в общей популяции, что соответствует 1-2% от всех случаев госпитализаций [26]. Глобальная ежегодная заболеваемость инвазивным кандидозом, по оценкам международных экспертов, составляет ~750 000 случаев в год [27]. Клинические наблюдения показывают, что 60% случаев регистрируют в отделениях хирургической реанимации и интенсивной терапии, реже – на отделениях онкогематологии, трансплантации органов и тканей (13-18%) [28]. По данным европейских исследователей, ежедневно диагностируется примерно 79 случаев ИК с кумулятивной частотой 7,07 / 1000 госпитализаций в ОРИТ и общим коэффициентом смертности 42% [29, 30]. В

РФ заболевание встречается с частотой 2,49/1000 госпитализаций, а смертность достигает 47% [31].

Инвазивные инфекции, обусловленные *Candida* spp., включают кандидемию, острый диссеминированный кандидоз, перитонит, другие инфекции брюшной полости, менингит и инфекционный эндокардит, хронический гепатолиенальный кандидоз (преимущественно у гематологических больных) [6, 32, 33]. Путь проникновения инфекции может быть эндогенный (при перфорации ЖКТ или колонизации слизистых оболочек) и экзогенный (использование инфицированного оборудования или растворов для инфузий и др.) [34].

В крупном общенациональном исследовании в США (SCOPE) *Candida* spp. заняли четвертое место среди возбудителей госпитальных инфекций (9%). Большинство инфекций (51%) было выявлено в ОРИТ [2]. Заболеваемость инвазивным кандидозом в Испании составляла в 2013 г. 4,3 случая на 100 000 населения, в то время как в Исландии был отмечен рост с 4,3 до 5,7 случаев на 100 000 населения [35, 36]. В другом исследовании, включавшем 106 учреждений, частота кандидемии варьировала от 0,20 до 0,38 случаев на 1000 госпитализаций [37]. В Австралии инвазивный кандидоз наблюдали у 14,15% пациентов в ОРИТ, в то время как в Германии – у 8% [34, 38]. В Международном когортном исследовании (EUROBACT) *Candida* spp. стали третьими по частоте возбудителями в ОРИТ после грамотрицательных и грамположительных бактерий (19%) [2]. Столь разные данные могут быть объяснены различиями в демографических характеристиках пациентов, в практике оказания медицинской помощи, сопутствующей патологии [39].

В экономически развитых странах средние показатели смертности достигают 39-60% [2]. В 2022 г. Kord M. и соавторы показали, что общая смертность пациентов с кандидемией варьировала от 30 до 85%. При этом продолжительность пребывания в стационаре и стоимость госпитализации были достоверно выше, чем в контрольной группе [40]. Если кандидемия сопровождается клиникой сепсиса или септического шока, то смертность и экономические затраты на лечение больных значимо возрастают [10].

Наиболее распространенные возбудители ИК: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. auris* [41]. К редким видам относятся *C. krusei*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* и *C. rugosa* [41, 42]. Согласно данным, предоставленным Международной программой эпиднадзора ARTEMIS DISK, спектр возбудителей инвазивного кандидоза за 6-летний период изменился, при этом частота выделения *C. albicans* уменьшилась на 10%, но по-прежнему этот вид микромицетов остается наиболее распространенной причиной развития ИК [41-43]. Такое изменение спектра частично можно объяснить не всегда обоснованным профилактиче-

ским применением флуконазола. Увеличение доли не-*albicans* видов *Candida* также наблюдают у пациентов в критическом состоянии во многих других международных исследованиях [10]. Так, по данным Orasch C. и коллег, возбудителем ИК в 2014 г. были: *C. albicans* – у 61,9%, *C. glabrata* – у 17,5%, *C. tropicalis* – у 5,9%, *C. parapsilosis* – у 5,4%, *C. dubliniensis* – у 3%, *C. krusei* – у 2%, *Candida* spp. – у 4,2% [44]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИК авторы показали, что избыточное использование флуконазола, наличие ЦВК и применение нескольких антибиотиков широкого спектра были связаны с повышенным риском развития катетер-ассоциированной кандидемии, вызванной чаще не-*albicans* видами *Candida* [45]. Идентификация возбудителей ИК до вида особенно актуальна в связи с развитием возможной устойчивости к флуконазолу или другим противогрибковым препаратам. Для назначения адекватной антимикотической терапии необходимы быстрая идентификация видов возбудителей и определение чувствительности микромицетов к антифунгальным средствам (табл. 1).

У пациента в критическом состоянии диагностика ИК является непростой задачей, поскольку признаки и симптомы микотической инфекции не специфичны и схожи с септическим состоянием другой этиологии. В связи с этим правильно проведенное исследование крови остается краеугольным камнем для эффективной диагностики. Согласно отечественным и международным рекомендациям, следует учитывать, что диагностическая чувствительность посевов крови составляет 50-75%, поэтому у больных с клиническими признаками сепсиса и отсутствием эффекта от проводимой антибактериальной терапии в течение 48-96 часов посеvy крови нужно проводить ежедневно. При этом у взрослых пациентов объем исследуемой крови должен быть 40-60 мл/сут., у детей <2 кг – 2-4 мл/сут., от 2 до 12 кг – 6 мл/сут., от 12 до 36 кг – 20 мл/сут.; продолжительность инкубации – не менее 5 суток [32, 46-48].

Таблица 1
Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам

возбудитель	флуконазол	вориконазол	амфотерицин В	эхинокандин
<i>C. albicans</i>	ч	ч	ч	ч
<i>Nakaseomyces glabrata</i>	ч-дз/р	ч-дз/р	ч/р	ч
<i>C. guilliermondii</i>	ч-дз/р	ч	ч/р	ч
<i>C. kefyr</i>	ч	ч	ч	ч
<i>Pichia kudriavzevii</i>	р	ч-дз/р	ч/р	ч
<i>C. lusitaniae</i>	ч	ч	ч/р	ч
<i>C. parapsilosis</i>	ч/р	ч	ч	ч/р
<i>C. tropicalis</i>	ч/р	ч/р	ч	ч
<i>C. auris</i>	р	р/ч	р(30%)/ч	р(10%)/ч

ч – чувствительность > 75% исследованных изолятов, ч-дз – дозозависимая чувствительность >5% исследованных изолятов, р – резистентность >5% исследованных изолятов

Современная диагностика инвазивного кандидоза включает не только традиционные посеы крови, но и серологические тесты, которые заключаются в выявлении различных агентов, компонентов клеточной стенки грибов (тесты на маннан и 1,3-β-D-глюкан, а также определение антител против маннана). Для выявления маннан-антигена описаны два метода: латексная агглютинационная проба и иммуноферментный анализ (ИФА). Оба метода имеют одинаковую специфичность (90-100%) в диагностике кандидемии, но ИФА обладает более высокой чувствительностью (30%-60%) в зависимости от исследуемой популяции, диагностических точек отсечения и рассматриваемых видов *Candida*, будучи выше для *C. albicans* [49]. Другим диагностическим маркером является 1,3-β-D -глюкан (БДГ), который определяют и при других микотических инфекциях (кроме мукормикоза и криптококкоза). Этот тест демонстрирует переменную чувствительность в зависимости от диагностической ценности биосубстрата и рассматриваемого вида *Candida* [50]. Тест должен интерпретироваться с осторожностью из-за ложноположительных результатов при применении альбумина и/или иммуноглобулина, гемодиализе или грамположительной бактериемии. Отрицательный тест на БДГ ассоциируется с высокой отрицательной прогностической ценностью (>90%) и может быть применен для исключения ИК. Тест на БДГ может быть использован для исключения инвазивного микоза (чувствительность теста 98,7%) и для подтверждения диагноза (чувствительность 72,2%) у пациентов в критическом состоянии [49]. Этот тест предлагают применять для оценки эффективности терапии, однако в последних международных рекомендациях он не указан обязательным для контроля лечения. Для диагностики ИК были разработаны методы, основанные на выявлении ДНК микромицетов (полимеразная цепная реакция – ПЦР) [51, 52]. По данным Nguyen M.H. и соавторов, ПЦР в реальном времени и определение БДГ имеют сопоставимую чувствительность в диагностике кандидемии (60%), но ПЦР необходимо учитывать в процессе диагностики гепатолиенального кандидоза (особенно у пациентов с отрицательными результатами теста на БДГ: чувствительность теста 88% – для ПЦР vs 17% – для БДГ) [53]. Были протестированы разные ПЦР-тесты для диагностики ИК у пациентов с кандидемией в ОРИТ. Все тесты показали высокую чувствительность (90,9%) и специфичность (100%) [51]. Диагностические методы включают MALDI–TOF масс-спектрометрию (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry), который является наиболее быстрым способом дифференциации изолятов *Candida* spp. при кандидемии [54].

Отсутствие своевременной диагностики ИГИ в ОРИТ приводит к несвоевременному старту антимикотической терапии и высокой летальности. Показатели смертности при инвазивном кандидозе могут достигать 40% даже у пациентов, получающих таргетную терапию [55]. Инвазивный кандидоз при отсутствии лечения приводит к 100% летальности. Отсутствие методов ранней диагностики ИК с высокой чувствительностью и специфичностью создало необходимость выявления факторов риска развития заболевания и создания методов оценки их влияния на течение инвазивного кандидоза с целью проведения первичной профилактики даже при отрицательных результатах посевов крови.

Последние рекомендации по ведению пациентов с ИК были предоставлены Американским обществом инфекционных заболеваний (IDSA) в 2016 г. и Европейским обществом клинических микробиологов и инфекционистов (ESCMID) в 2019 г. [45, 56]. В этих документах отмечено преимущество эмпирической противогрибковой терапии у пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов в сочетании с другими диагностическими показателями (например биомаркерами, такими как 1,3-β-d-глюкан). Флуконазол допускается к использованию для первичной профилактики ИК у пациентов без полиорганной недостаточности при условии низкого уровня резистентности к препарату в стационаре, где находится больной. Эхинокандины следует применять в качестве препаратов выбора для эмпирической терапии [56]. Дезэскалация лечения (переход с эхинокандинов на триазолы) возможна у клинически стабильных пациентов, если возбудитель чувствителен к флуконазолу [56] или если достигнута санация кровотока [45]. Дезэскалация не должна применяться, если невозможно удаление центрального венозного катетера или хирургическое удаление очага инфекции (например, при гепатолиенальном кандидозе). Рекомендуемая продолжительность лечения кандидемии без очагов диссеминации составляет 14 дней после первого отрицательного исследования крови [45, 56]. Если очаг инфекции невозможно контролировать, то продолжительность терапии должна определяться индивидуально [56]. Липидные формы амфотерицина В (3-5 мг/кг в сутки) рекомендованы при инфекциях, вызванных азол- и эхинокандин-резистентными штаммами [57]. Типы антимикотической терапии ИК представлены в таблице 2 [58].

Широкое применение эхинокандинов позволило снизить показатели смертности от ИК, тем не менее в ОРИТ летальность остается высокой [58]. В крупных, хорошо спланированных, рандомизированных клинических исследованиях, которые проводили в период с 1989 по 2006 гг., средний уровень смертности составил 31% [59-61]. Согласно нашим данным, в РФ наиболее часто для лечения ИК применяют флуконазол, а общая смертность достигает 33%.

Таблица 2

Основные рекомендации IDSA/ESCMID по лечению ИК

Вид терапии	ИК	Антимикотик	Уровень рекомендаций	Примечания
Таргетная терапия	ИК подтвержден	в/в эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин)	сильный/I [62] сильный/ высокий [45]	В течение 14 дней после диагностики кандидемии; при отсутствии санации – индивидуальная продолжительность терапии.
		Флуконазол	умеренный/I [62] сильный/ высокий [45]	Вариант, если пациент не находится в критическом состоянии и не имеет колонизации азол-резистентными штаммами.
		Липосомальный АмВ	умеренный/I [62] сильный/ низкий [45]	Аналогичная эффективность, но более высокая токсичность. Рекомендован при ограниченной доступности или резистентности к другим средствам.
	Вориконазол	умеренный/I [62] сильный/ умеренный[45]	Небольшое преимущество перед флуконазолом, кроме дополнительного спектра действия. Необходим контроль терапевтической концентрации, лекарственных взаимодействий, функции печени и почек.	
	Катетер-ассоциированный ИК	удалить катетер	сильный/II [62] сильный/ низкий [45]	Если удаление катетера невозможно, используют эхинокандин или липосомальный АмВ, или липидный комплекс АмВ.
Профилактика	Риск развития кандидоза	Флуконазол	умеренный/ I[62]	После операции на брюшной полости с рецидивирующей перфорацией желудочно-кишечного тракта или несостоятельности анастомоза.
	Отделение интенсивной терапии, высокого риска (без трансплантации)	Флуконазол	сильный/I [62] слабый/ умеренный [45]	
		в/в эхинокандины	сильный/II [62] слабый/ низкий [45]	
Эмпирическая терапия	Клинические проявления инфекции прогрессирующие 48-96 часов, без ответа на АБ терапию, без микробиологического подтверждения.	То же, что и для таргетных, предпочтительнее эхинокандин или флуконазол	высокий/II [62] сильный/ умеренный [45]	Выбор противогрибкового препарата в зависимости от местной эпидемиологии и риска для конкретного пациента.

Инвазивный аспергиллез – тяжелое заболевание с преимущественным поражением легких и высокой летальностью у пациентов в ОРИТ. По мировым оценкам, в 2017 г. зарегистрировано более 1,8 миллиона случаев инвазивных грибковых инфекций, в том числе около 250 000 случаев инвазивного аспергиллеза [63]. По данным Tortorano А.М., частота ИА в ОРИТ составляет 6,31 случаев на 1000 госпи-

тализаций [64]. Активная профилактика плесневых инфекций привела к уменьшению числа случаев ИА у пациентов с традиционными факторами риска ИГИ, такими как активное гематологическое заболевание и длительная нейтропения, алло-ТГСК и первичные иммунодефициты [65] (табл. 3).

Таблица 3

Признаки иммунокомпрометированного больного с учетом риска развития инвазивного плесневого микоза

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения (<500 нейтрофилов/мм³) • Гематологические злокачественные новообразования (острые лейкозы и миелодиспластический синдром) • Аллогенная трансплантация костного мозга • Длительное лечение кортикостероидами (особенно >3 недель или высокими дозами) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ауто- трансплантация костного мозга • Хроническая обструктивная болезнь легких • Цирроз печени • Рак солидных органов • ВИЧ-инфекция (риск возрастает при снижении уровня CD4) • Трансплантация легких • Системные заболевания, требующие иммуносупрессивной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые ожоги • Другие реципиенты трансплантата солидных органов (например, реципиенты трансплантата сердца, почки или печени) • Лечение стероидами продолжительностью <7 дней • Длительное пребывание в отделении интенсивной терапии (>21 дня) • Недоедание • Состояние после кардиохирургического вмешательства

В то же время распространенность ИА продолжает увеличиваться у пациентов без нейтропении с тяжело протекающими фоновыми заболеваниями, в том числе в отделениях интенсивной терапии [66], у лиц с тяжелыми вирусными инфекциями, ассоциированными с SARS-CoV-2 или вирусом гриппа [67-70], реципиентов трансплантатов солидных органов [71], аутоиммунными заболеваниями [72], ХОБЛ [73], а также больных, получающих генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) [74].

Эпидемиология инвазивного аспергиллеза у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, представлена в ограниченном числе публикаций. По данным Baddley J.W. и соавторов, факторы риска развития ИА в ОРИТ включают использование ГКС, дыхательную и почечную недостаточность [72], при этом общая летальность достигает 46%. В других многоцентровых исследованиях ИА выявляли на фоне аутоиммунных заболеваний, ХОБЛ [64], сепсиса и/или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при применении ГИБТ [75]. В одном из наиболее длительных обсервационных исследований (наблюдение за пациентами осуществляли в течение 25 лет) показано, что только у 40% больных ИА в ОРИТ был диагностирован при жизни [76], основными фоновыми состояниями были лечение ГКС (56%) и ГИБТ (24%), ХОБЛ (44%) и гематологические злокачественные новообразования (20%).

Иммунный статус пациента играет центральную роль в патогенезе инвазивного аспергиллеза [77-80]. У иммунокомпрометированных лиц споры аспергилл не находят препятствий для инвазии в эпителий бронхиального дерева и паренхиму легкого. Это в свою очередь приводит к разрушению тканей, ангиоинвазии, диссеминации и кровохарканию. Клиническая картина быстро прогрессирует без лечения, при условии сохранения факторов риска, от нескольких дней до недель [76]. У пациентов без нейтропении ИА в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии, реципиентов трансплантата солидных органов, больных СПИД/ВИЧ, почечной недостаточностью, ХОБЛ, диабетом и кахексии [81] могут возникать гранулематозное воспаление и некроз. С учетом менее выраженного нарушения иммунного статуса заболевание прогрессирует медленнее в течение нескольких недель или месяцев, и многие случаи ИА поздно диагностируют [81].

В 2008 г. Европейская организация по исследованию и лечению рака/инвазивных грибковых инфекций и Исследовательская группа по микозам Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (EORTC/MSG) впервые определили критерии вероятного инвазивного грибкового забо-

левания. В 2020 г. были опубликованы пересмотренные определения [21], которые не всегда применимы в условиях ОРИТ, поскольку они в первую очередь ориентированы на пациентов с нейтропенией и фоновыми гематологическими заболеваниями.

Диагностика инвазивного аспергиллеза остается сложной задачей ОРИТ и основана на совокупности клинических проявлений пневмонии, данных КТ органов грудной полости и лабораторного тестирования. Согласно данным нашего регистра, до 98% всех случаев ИА в ОРИТ – это поражение легких. Поэтому, наряду с оценкой клинических данных, особенно важно своевременное назначение КТ органов грудной полости в режиме высокого разрешения. На рентгенографии грудной клетки не удается детализировать все особенности изменений в легких, так как ранние признаки обычно неспецифичны. Использование КТ на ранних стадиях заболевания помогает в диагностике ИА [21, 81]. Преимущественно визуализируют множественные воспалительные инфильтраты с большим доминантным образованием или периферическим воспалением. Наиболее типичным начальным КТ признаком ИА является симптом «гало» («ореола»), представленный перифокальным воспалением и областью кровоизлияния. Если антимикотическая терапия не инициируется на данном этапе, то возникает зона некроза с появлением воздушности и затем – полостью с уровнем жидкости (симптом «полумесяца») [82]. Эти признаки не являются патогномичными исключительно для ИА, но они могут насторожить лечащего врача и направить диагностический поиск на проведение микологического обследования.

Гистологическое и культуральное исследования легочной ткани и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) остаются золотым стандартом диагностики ИА. Наличие септированных гиф, ветвящихся под острым углом, с инвазией в ткани легкого вместе с положительным культуральным тестом из того же участка является диагностическим признаком доказанного ИА [21]. Получение культуры микроорганизмов из БАЛ свидетельствует о «вероятном» ИА так же, как определение галактоманна. Основным возбудителем ИА в ОРИТ является *Aspergillus fumigatus* (до 92%). Выявляют и другие виды возбудителей: *A. flavus* (3%), *A. terreus* (1%), *A. niger* (1%) и *A. versicolor* (1%) [75]. Доказано влияние колонизации верхних дыхательных путей в ОРИТ для развития ИА [75].

Диагностика ИА включает и другие лабораторные тесты: определение галактоманна, 1,3-β-D-глюкана и ПЦР. Сравнительные данные их чувствительности приведены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнение диагностической точности лабораторных тестов в диагностике инвазивного аспергиллеза легких

Тест	Чувствительность	Специфичность
Бета-d-глюкан	77% (95% ДИ 67–84%)	85% (95% ДИ 80–90%)
Галактоманнан	82% (95% ДИ 73–90%)	81% (95% ДИ 72–90%)
ПЦР (2 теста)	75% (95% ДИ 54–88%)	87% (95% ДИ 78–93%)
ПЦР (1 тест)	88% (95% ДИ 75–94%)	75% (95% ДИ 63–84%)

Галактоманнан представляет собой полисахарид, который является основным компонентом клеточной стенки *Aspergillus* spp. Он может высвобождаться в кровь и другие биологические жидкости на ранней стадии инвазии микромицетов и сохраняться в течение от 1 до 8 недель [83]. Согласно обновленным международным руководствам 2020 г. [21], уровень галактоманнана в сыворотке крови или плазме крови считают диагностически значимым $\geq 0,5$, в БАЛ – $\geq 1,0$, в ликворе – $\geq 0,5$. Возможны ложноотрицательные результаты. Следует проявлять осторожность при интерпретации результатов у пациентов, получающих противогрибковую профилактику, поскольку это может снизить чувствительность обнаружения галактоманнана в сыворотке крови [84]. Положительный тест в БАЛ имеет более высокую чувствительность до 82% (95% ДИ 73-90%) и специфичность до 81% (95% ДИ 72-90%) [85]. 1,3- β -D-глюкан является компонентом клеточной стенки многих грибов. Он неспецифичен для *Aspergillus* spp. и может быть повышен при различных инвазивных микозах. В недавнем мета-анализе было обнаружено, что тест имеет 77% чувствительность и 85% специфичность для ИА [85]. Его чувствительность и специфичность аналогичны таковым для галактоманнана (табл. 4). В настоящее время существует множество различных публикаций, посвященных пороговым значениям теста, но большинство исследователей предлагают считать тест положительным, если значение 1,3- β -D-глюкана ≥ 80 нг/л в 2 последовательных образцах сыворотки (для ИА при условии, что другие ИГИ были исключены) [21]. Наиболее современные международные рекомендации включают методы ПЦР диагностики для ИА, в том числе у пациентов ОРИТ. Диагностическая ценность ПЦР возрастает при наличии двух последовательных положительных результатов [86]. При использовании ПЦР-тестов показатели следует рассматривать в совокупности с клиническими и лабораторными данными (тестов на галактоманнан и/или БДГ). Чувствительность ПЦР-*Aspergillus* в БАЛ выше, чем ПЦР исследование крови, но характеризуется более низкой специфичностью [85, 86]. При однократном исследовании крови чувствительность и специфич-

ность ПЦР составляют 75% (95% ДИ 54-88%) и 87% (95% ДИ 78-93%) соответственно, при повторном положительном тесте – 88% (99% ДИ 75-94%) и 75% (99% ДИ 63-84%).

В рекомендациях ESCMID (Европейской конфедерации медицинской микробиологии – Европейского респираторного общества) 2018 г. подчеркивается сложность диагностики у пациентов ОРИТ и предлагается, чтобы ранняя диагностика и антимикотическая терапия основывались на совокупности клинических симптомов, анализе факторов риска, рентгенологических и микробиологических данных [87]. Препаратом первой линии терапии в ИА ОРИТ, как и при других фоновых состояниях, является вориконазол в нагрузочной дозе 800 мг с последующим переходом на 400 мг в сутки (AI). Комбинация с эхинокандином может быть рассмотрена в качестве альтернативного лечения при неэффективности препарата первой линии. Рекомендуется также определение чувствительности и мониторинг концентрации препарата в плазме крови, особенно в случае неэффективности терапии [87]. В период пандемии COVID-19 в ОРИТ при наличии факторов риска развития ИА и отсутствии эффекта от стандартной антибактериальной терапии было рекомендовано эмпирическое применение вориконазола в отделениях с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза и/или с характерными изменениями на КТ легких еще до получения результатов лабораторных тестов [88].

Редкие инвазивные микозы в ОРИТ. Наиболее часто в ОРИТ диагностируют мукомикоз, фузариоз, пециломикоз, а также инфекции, вызванные редкими дрожжеподобными возбудителями.

Мукомикоз – это опасное для жизни заболевание с более высокой летальностью в ОРИТ, чем ИК и ИА (до 90% в зависимости от фонового заболевания и локализации инфекции) [89]. Несмотря на то, что мукомикоз отнесен к редким инвазивным микозам, во всем мире отмечен рост заболеваемости в последние годы [90]. У реципиентов аллогенной ТГСК частота развития мукомикоза достигает 7%, занимая третье место после инвазивного кандидоза и аспергиллеза [91].

Мукомицеты представляет собой группу грибов, отнесенных к подтипу *Mucoromycotina* [92]. Отряд *Mucorales* состоит из 260 видов в 55 родах, в том числе 38 видов, которые могут вызывать инфекции человека [93, 94]. Мукомикоз может развиваться как внутрибольничная инфекция (в результате загрязнения медицинских изделий, перевязочного материала, деревянных шпательей, зондов; при поражении микромицетами вентиляционных систем, строительно-ремонтных работах или повреждении канализационных труб) и внебольничная инфекция

(при травматической инокуляции почвы или инородных тел, или при контакте с зараженным растительным материалом с политравмой, например, в результате дорожно-транспортных происшествий, стихийных бедствий или боевых травм) [95, 96]. Инфекция не передается от пациента к пациенту или от животного к человеку. Мукормикозы могут вызывать грибы родов *Rhizopus*, *Mucor* и *Rhizomucor*, *Syncephalastrum*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Aporhysomyces*, *Lichtheimia* (ранее *Absidia*).

Золотым стандартом диагностики мукормикоза является гистологическое исследование тканей. Необходимо использовать специальные методы окрашивания фиксированных тканей: методы Грокотта и ПАС. При микроскопии препаратов визуализируют широкие несептированные гифы, неравномерно разветвленные под углом около 90° [97]. В гистологических препаратах должны быть также признаки поражения тканей: сосудистая инвазия, некроз сопровождающие элементы разрушенных тканей. Исследования биосубстратов на 1,3-β-глюкан или галактоманнан неэффективны при мукормикозе. ПЦР для обнаружения ДНК некоторых видов *Mucorales* были описаны, но не используются в настоящее время в рутинном порядке [98, 99].

Высокая ангиоинвазивность мукоромикозов и низкая чувствительность к противогрибковым препаратам делает прогноз при мукормикозе крайне неблагоприятным. Летальность зависит от клинической формы заболевания и достигает 90%. Наибольшая смертность отмечается при сохраняющихся факторах риска [100, 101]. Большинство наблюдений, опубликованных до 2010 г., были описательными, ретроспективными и одноцентровыми или представлены сериями случаев [100]. Ни одно из исследований не было сосредоточено на наиболее тяжелой группе больных, а именно на госпитализированных в отделения интенсивной терапии, а редкие исследования (например, Claustre J. и коллег) были проведены в малых группах среди пациентов с гематологическими заболеваниями или COVID-19 [100, 102]. Согласно нашим данным, мукормикоз остается наиболее высоко летальным инвазивным микозом у пациентов в ОРИТ (смертность ИК – 33% vs ИА – 52% vs мукормикоз – 60%).

С учетом высокой летальности и трудностей в проведении дифференциально-диагностических мероприятий, а также отсутствия специфической клинической симптоматики были разработаны схемы первичной профилактики, эмпирической, превентивной и таргетной терапии инвазивных микозов в ОРИТ [12, 32].

В настоящее время доказана эффективность антифунгальной профилактики у реципиентов ТКСК и внутренних органов, новорожденных с массой тела менее 1500 г, а также у некоторых категорий паци-

ентов ХОРИТ. Больным с длительной нейтропенией и реципиентам алло-ТКСК первичную профилактику необходимо назначать с учетом возможных возбудителей инвазивных микозов. В настоящее время препаратом выбора для профилактического применения у лиц с алло-ТКСК, включая больных с тяжелой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), является позаконазол внутрь (800 мг в сутки) в 2 приема.

Антифунгальная профилактика в ХОРИТ не должна быть рутинной. Ее следует осуществлять в отделениях с высокой частотой развития инвазивного кандидоза. Установлено, что антифунгальная профилактика целесообразна только в группах пациентов с частотой развития инвазивного кандидоза более 10%, например лиц с повторной перфорацией ЖКТ.

Таким образом, проведение первичной антимикотической профилактики в ХОРИТ показано при: повторных перфорациях ЖКТ и инфицированном панкреонекрозе; или при наличии у пациента двух и более факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, применение антибиотиков широкого спектра действия, панкреатит, гемодиализ, парентеральное питание, использование системных стероидов в течение 3 дней до ХОРИТ, применение иммуносупрессоров в течение 7 дней до ХОРИТ) в сочетании с распространенной (два и более несвязанных локусов) поверхностной колонизацией *Candida* spp.; или при сочетании длительного, более 3 дней пребывания в ХОРИТ в совокупности с наличием трех факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, проведение ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия более трех дней) в сочетании с хирургическим вмешательством на органах брюшной полости, парентеральным питанием или гемодиализом, панкреатитом, использованием ГКС в течение трех дней до ХОРИТ, применение иммуносупрессоров в течение семи дней до ХОРИТ. Препаратом выбора является флуконазол внутривенно или *per os* 400 мг/сут. до стабилизации состояния больного [103].

У новорожденных детей с очень низкой массой тела при рождении антифунгальную профилактику продолжают в течение всего периода нахождения ребенка в ОРИТ. Показания: новорожденные со сроком гестации менее 32 недель с массой тела менее 1500 г при рождении; высокая частота инвазивного кандидоза в отделении (> 10%). Препарат выбора: флуконазол в/в 3 мг/кг: 1-2-я неделя жизни – каждые 72 часа, 3-4-я неделя жизни – каждые 48 часов, с 5-й недели жизни – каждые 24 часа (А) [103].

Эмпирическую терапию назначают пациентам с высоким риском развития инвазивных микозов и предполагаемыми клиническими признаками до получения лабораторного подтверждения диагноза. У

больных с лихорадкой неясной этиологии, резистентной к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия, продолжительностью более 48-96 часов эмпирическую терапию в ОРИТ проводят эхинокандинами (А). Если при обследовании не было выявлено признаков инвазивного микоза, то длительность эмпирической терапии должна составлять не менее семи дней после нормализации температуры тела и/или завершения периода нейтропении (увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$) [103]. У пациентов с нейтропенией в ОРИТ с высоким риском плесневых микозов используют позаконазол или липосомальный амфотерицин В [12].

Превентивную терапию назначают больным с высоким риском развития ИГИ и положительными лабораторными тестами при отсутствии клинических проявлений. Чаще такое лечение осуществляют в ОРИТ у пациентов с нейтропенией и положительным тестом на галактоманнан. В таких случаях возможно использование вориконазола в стандартных дозах [12, 103].

Таргетную терапию инвазивных микозов в ОРИТ проводят в соответствии с результатами тестов чувствительности возбудителя. Сложности ве-

дения пациентов в ОРИТ связаны не только с трудностями диагностики, но и с повышенной нагрузкой препаратами в условиях интенсивной терапии и, как следствие, лекарственными взаимодействиями с антимикотиками. Современные международные стратегии лечения инвазивных микозов с высоким уровнем доказательности рекомендуют определять уровень концентрации антимикотиков в крови пациентов для назначения адекватных доз препаратов, особенно в условиях ОРИТ [27, 87, 95].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инвазивные микозы в ОРИТ являются серьезным осложнением. Наиболее часто диагностируют инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез, реже – другие микотические инфекции (мукомикоз, фузариоз и т.д.). Развитие инвазивных микотических инфекций приводит к увеличению времени пребывания больных в стационаре и высокой летальности. Современные стратегии ведения тяжелых пациентов в ОРИТ для снижения смертности и контроля за грибковыми инфекциями включают проведение первичной профилактики и эмпирической антимикотической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Matthaiou D.K., Christodouloupoulou T., Dimopoulos G.* How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 205. doi: 10.1186/s12879-015-0934-8
2. *Paramythiotou E., Frantzeskaki F., Flevari A., et al.* Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules.* 2014; 19 (1): 1085-119. doi: 10.3390/molecules19011085
3. *Benedict K., Jackson B.R., Chiller T., Beer K.D.* Estimation of Direct Healthcare Costs of Fungal Diseases in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68 (11):1791-1797. doi: 10.1093/cid/ciy776
4. *Echeverria P. M., Kett D. H., & Azoulay E.* *Candida* prophylaxis and therapy in the ICU. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2011; 32 (2): 159-173. doi.org/10.1055/s-0031-1275528
5. *Montagna M.T., Caggiano G., Lovero G., et al.* Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project) *Infection.* 2013; 41: 645-653. doi: 10.1007/s15010-013-0432-0
6. *Tragiannidis A., Tsoulas C., Kerl K., Groll A.H.* Invasive candidiasis: Update on current pharmacotherapy options and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 1515-1528. doi: 10.1517/14656566.2013.805204
7. *Arendrup M.C.* *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Danish Medical Journal.* 2013; 60 (11): B4698. PMID: 24192246
8. *Habighorst K., Sanders J. M., Hennessy S. A., et al.* Identification of risk factors for intra-abdominal candidiasis. *Surgical Infections.* 2023; 24 (10): 910-915. doi.org/10.1089/sur.2023.149
9. *Bing J., Du H., Guo P., et al.* *Candida auris*-associated hospitalizations and outbreaks, China, 2018-2023. *Emerging Microbes & Infections.* 2024; 13 (1): 2302843. doi.org/10.1080/22221751.2024.2302843
10. *Bloos F., Bayer O., Sachse S., et al.* Attributable costs of patients with candidemia and implications of polymerase chain reaction-based pathogen detection on antifungal therapy in patients with sepsis. *J. Crit. Care.* 2013; 28: 2-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.07.011
11. *Kozlova O., Burygina E., Khostelidi S., et al.* Invasive candidiasis in adult patients with COVID-19: results of a multicenter study in St. Petersburg, Russia. *Journal of Fungi.* 2023; 9 (9): 927. doi.org/10.3390/jof9090927
12. *Андреев С.С., Бронин Г.О., Епифанова Н.Ю. и др.* Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов. *Онкогематология.* 2024; 19 (1): 99-112. [Andreev S.S., Bronin G.O., Epifanova N.Yu., et al. Benefits of early antifungal therapy in hematology patients. *Oncohematology.* 2024; 19 (1): 99-112. (In Russ.)]. doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112

13. Bassetti M., Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72: i39-i47. doi: 10.1093/jac/dkx032
14. Dimopoulos G., Frantzeskaki F., Poulakou G., Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2012; 1272: 31-39. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06805.x
15. Chatelon J., Cortegiani A., Hammad E., et al. Choosing the right antifungal agent in ICU patients. *Adv. Ther.* 2019; 36 (12): 3308-3320. doi: 10.1007/s12325-019-01115-0
16. Chen S.C., Perfect J., Colombo A.L., et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *The Lancet. Infectious Diseases.* 2021; 21 (12): e375–e386. doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00203-6
17. Hassler A., Lieb A., Seidel D., et al. Disseminated fusariosis in immunocompromised children-analysis of recent cases identified in the Global Fungiscope Registry. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2017; 36 (2): 230-231. doi.org/10.1097/INF.0000000000001396
18. Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Климко Н.Н. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620879 Российская Федерация. «Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов» («База данных по результатам консультаций НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина»): № 2023620528: заявл. 01.03.2023: опублик. 14.03.2023/; заявитель ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. – EDN VPJAHY. [Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Klimko N.N. Certificate of state registration of the database No. 2023620879 Russian Federation. "Invasive aspergillosis in adult patients" ("Database on the results of consultations of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology"): №2023620528: application 03/01/2023: publ. 03/14/2023/; applicant NWSMU named after I.I. Mechnikov MH of RF. – EDN VPJAHY. (In Russ)].
19. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Климко Н.Н. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621687 Российская Федерация. "Мукормикоз у взрослых пациентов" ("База данных по результатам консультаций сотрудников кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина"): №2023621379: заявл. 15.05.2023: опублик. 25.05.2023/; заявитель ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. – EDN HKWUCY. [Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Klimko N.N. Certificate of state registration of the database No. 2023621687 Russian Federation. "Mucormycosis in adult patients" ("Database based on the results of consultations of staff of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology of I.I. Mechnikov NWSMU on the basis of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology"): №2023621379: application 05/15/2023: publ. 05/25/2023/; applicant NWSMU named after I.I. Mechnikov MH of RF. – EDN HKWUCY. (In Russ)].
20. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19 (12): e405-e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3
21. 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
22. Groll A.H., Pana D., Lanternier F., et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in pediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (6): e254-e269. doi:10.1016/S1470-2045(20)30723-3
23. Seidel D., Durán Graeff L.A., Vehreschild M.J.G.T., et al. FungiScope™ -Global Emerging Fungal Infection Registry. *Mycoses.* 2017; 60 (8): 508-516. doi.org/10.1111/myc.12631
24. Яковлев С.В., Суворова М.П., Журавлева М.В. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в стационарах России: ЭРГИНИ 2. Хуже, чем мы ожидали? Доклад на Юбилейной XXV Российской конференции «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии», 10–11 ноября 2023 года. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Zhuravleva M.V. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in hospitals in Russia: ERGINI 2. Is it worse than we expected? Report at the XXV Anniversary Russian Conference "Modern problems and prospects of antimicrobial therapy", November 10-11, 2023. (In Russ)].
25. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н. и др. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2023; (4): 7-42. [Kirov M.Yu., Kuzkov V.V., Protsenko D.N., et al. Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Bulletin of intensive care named after A.I. Saltanov.* 2023; (4): 7-42. (In Russ)]. doi:10.21320/1818-474X-2023-4-7-42
26. McCarty T.P., Pappas P.G. Invasive candidiasis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016; 30: 103-24. doi:10.1016/j.idc.2015.10.013

27. Hoenigl M., Salmanton-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 (6): 751-761. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00872-6
28. Wisplinghoff H., Ebbers J., Geurtz L., et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2014; 43: 78-81. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.09.005
29. Koehler P., Stecher M., Cornely O.A., et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25: 1200-12. doi:10.1016/j.cmi.2019.04.024
30. 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: 219. doi:10.1186/s13054-019-2497-3
31. Климко Н.Н., Рубинчик В.Е., Соболев М.М. и др. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина – ЭРА. *Проблемы медицинской микологии.* 2018; 20 (3): 21-25. [Klimko N.N., Rubinchik V.Ye., Sobol M.M., et al. Multicenter observational study on anidulafungin using – ERA (Eraxis in Russia). *Problems in Medical Mycology.* 2018; 20 (3): 21-25. (In Russ)].
32. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Климко. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015; 96 с. [Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units: Russian recommendations / Ed. by N.N. Klimko. 2nd ed. additional and revised. M.: Pharmtek, 2015; 96 p. (In Russ)].
33. 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/cmasc.2023.3.311-320.
34. Meyer E., Geffers C., Gastmeier P., Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro. Surveill.* 2013; 18. doi: 10.1007/s15010-013-0531-y
35. Asmundsdottir L.R., Erlendsdottir H., Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51: 841-848. doi: 10.1128/JCM.02566-12
36. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2014; 31 (1): 42-48. doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001
37. Klingspor L., Tortorano A.M., Peman J., et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2015; 21 (1): 87.e1-87.e10. doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.011
38. Prowle J.R., Echeverri J.E., Ligabo E.V., et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: Incidence and attributable mortality. *Crit. Care.* 2011; 15: R100. doi: 10.1186/cc10114
39. Tabah A., Koulenti D., Laupland K., et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: The EUROBACT International Cohort Study. *Intensiv. Care Med.* 2012; 38: 1930-1945. doi: 10.1007/s00134-012-2695-9
40. Kord M., Salehi M., Hashemi S.J., et al. Clinical, epidemiological, and mycological features of patients with candidemia: Experience in two tertiary referral centers in Iran. *Curr. Med. Mycol.* 2022; 8 (3): 9-17. doi: 10.18502/cmm.8.3.11207
41. Chen M., Hu D., Li T., et al. The epidemiology and clinical characteristics of fungemia in a tertiary hospital in Southern China: a 6-year retrospective study. *Mycopathologia.* 2023; 188 (4): 353-360. doi.org/10.1007/s11046-023-00757-7
42. McCort M.E., & Tsai H. Epidemiology of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancy on antifungal prophylaxis. *Mycopathologia.* 2023; 188 (6): 885-892. doi.org/10.1007/s11046-023-00754-w
43. Porte L., León P., Gárate C., et al. Susceptibilidad a azoles y anfotericina B de aislados de *Candida* spp. Experiencia de una red de salud universitaria, entre 2004 y 2010. *Revista chilena de infectología: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología.* 2012; 29 (2): 149-155. doi.org/10.4067/S0716-10182012000200005
44. Orasch C., Marchetti O., Garbino J., et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2014; 20 (7): 698-705. doi.org/10.1111/1469-0691.12440

45. 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: e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933
46. Forsberg K., Woodworth K., Walters M., et al. *Candida auris*: the recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Medical Mycology.* 2019; 57 (1): 1-12. doi.org/10.1093/mmy/myy054
47. Козлова О.П., Шаталова М.В., Сандгартен Л.М. и др. *Candida auris*-ассоциированные инфекции у больных COVID-19. Проблемы медицинской микологии. 2023; 25 (2): 32-38. [Kozlova O.P., Shatalova M.V., Sandgarten L.M., et al. *Candida auris*-associated infections in COVID-19 patients. *Problems in Medical Mycology.* 2023; 25 (2): 32-38. (In Russ)]. doi: 10.24412/1999-6780-2023-2-32-38
48. Kozlova O., Burygina E., Khostelidi S., et al. Invasive candidiasis in adult patients with COVID-19: results of a multicenter study in St. Petersburg, Russia. *Journal of Fungi.* 2023; 9 (9). doi: 10.3390/jof9090927.
49. Hartl B., Zeller I., Manhart A., et al. A retrospective assessment of four antigen assays for the detection of invasive candidiasis among high-risk hospitalized patients. *Mycopathologia.* 2018; 183 (3): 513-519. doi.org/10.1007/s11046-017-0238-1
50. Mokaddas E., Khan Z.U., Ahmad S., et al. Value of (1-3)-beta-d-glucan, *Candida* mannan and *Candida* DNA detection in the diagnosis of candidaemia. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 17: 1549-1553. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03608
51. White P.L., Price J.S., Cordey A. & Backx M. Molecular diagnosis of yeast infections. *Current Fungal Infection Reports.* 2021; 15 (3): 67-80. doi.org/10.1007/s12281-021-00421-x
52. Hankovszky P., Társy D., Óveges N., & Molnár, Z. Invasive *Candida* infections in the ICU: diagnosis and therapy. *Journal of Critical Care Medicine.* 2015; 1 (4): 129-139. doi.org/10.1515/jccm-2015-0025
53. Nguyen M.H., Wissel M.C., Shields R.K., et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 1240-1248. doi: 10.1093/cid/cis200
54. Calderaro A., Martinelli M., Motta F., et al. Comparison of peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization (PNA FISH) assays with culture based matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) Mass Spectrometry for the identification of bacteria and yeasts from blood cultures and cerebrospinal fluid cultures. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013. doi: 10.1111/1469-0691.12490
55. Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (15): 1445-56. doi: 10.1056/NEJMra1315399
56. Martin-Loeches I., Antonelli M., Cuenca-Estrella M., et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019; 45: 789-805. doi: 10.1007/s00134-019-05599-w
57. Keane S., Geoghegan P., Pova P., et al. Systematic review on the first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2018; 16: 839-847. doi: 10.1080/14787210.2018.152887
58. Bassetti M., Righi E., Montravers P., Cornely O.A. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018; 73 (suppl_1): i14-i25. doi: 10.1093/jac/dkx445
59. Andes D.R., Safdar N., Baddley J.W., et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 1110-22. dx.doi.org/10.1093/cid/cis021
60. Lortholary O., Renaudat C., Sitbon K., et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 652-62. dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4743-y
61. Koehler P., Tacke D., Cornely O.A. Our 2014 approach to candidaemia. *Mycoses.* 2014; 57: 581. dx.doi.org/10.1111/myc.12207
62. Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 Suppl 7: 19-37. doi: 10.1111/1469-0691.12039
63. 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
64. Tortorano A.M., Dho G., Prigitano A., et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses.* 2012; 55 (1): 73-9. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02044.x

65. Cornely O.A., Hoenigl M., Lass-Flörl C., et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses*. 2019; 62 (9): 716-729. doi: 10.1111/myc.12960
66. Bassetti M., Peghin M., Vena A. Challenges and solution of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: a review. *Infect. Dis. Ther.* 2018; 7 (1): 17-27. doi: 10.1007/s40121-017-0183-9
67. Thompson Iii G.R., Cornely O.A., Pappas P.G., et al. Invasive Aspergillosis as an under-recognized superinfection in COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7 (7): ofaa242. doi: 10.1093/ofid/ofaa242
68. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6 (2): 91. doi: 10.3390/jof6020091
69. Hoenigl M. Invasive fungal disease complicating coronavirus disease 2019: when it rains, it spores. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (7): e1645-e1648. doi: 10.1093/cid/ciaa1342
70. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21 (6): e149-e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1
71. Хостелиди С.Н. Инвазивные микозы у реципиентов трансплантатов внутренних органов (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии*. 2023; 25 (4): 3-14. [Khostelidi S.N. Invasive mycoses in recipients of solid organ transplants (literature review). *Problems in Medical Mycology*. 2023; 25 (4): 3-14. (In Russ)]. doi:10.24412/1999-6780-2023-4-3-14
72. Baddley J.W., Stephens J.M., Ji X., et al. Aspergillosis in intensive care unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 29. doi: 10.1186/1471-2334-13-29
73. Jenks J.D., Mehta S.R., Taplitz R., et al. Point-of-care diagnosis of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay versus Aspergillus-specific Lateral Flow Device test in bronchoalveolar lavage. *Mycoses*. 2019; 62 (3): 230-236. doi: 10.1111/myc.12881
74. Ghez D., Calleja A., Protin C., et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018; 131 (17): 1955-1959. doi: 10.1182/blood-2017-11-818286
75. Taccone F.S., Van den Abeele A.M., Bulpa P., et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit. Care*. 2015; 19 (1): 7. doi: 10.1186/s13054-014-0722-7
76. McCarthy M.W., Walsh T.J. Special considerations for the diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2017; 11: 739-48. doi: 10.1080/17476348.2017.1340835
77. Шадривова О.В., Фролова Е.В., Филиппова Л.В. и др. Клинико-иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза у больных с лимфомой Ходжкина. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7 (2): 233-238. [Shadrivova O.V., Frolova Ye.V., Filippova L.V., et al. Clinico-immunological features of invasive aspergillosis in patients with Hodgkin's disease. *Clinical hematology. Basic research and clinical practice*. 2014; 7 (2): 233-238. (In Russ)].
78. Шадривова О.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. и др. Прогностическое значение иммунологических показателей у реципиентов трансплантатов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с инвазивным аспергиллезом. *Проблемы медицинской микологии*. 2015; 17 (1): 14-20. [Shadrivova O.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., et al. Prognostic meaning of immunological indexes in recipients of allo-hematopoietic stem cell transplantation with invasive aspergillosis. *Problems in Medical Mycology*. 2015; 17 (1): 14-20. (In Russ)].
79. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В. и др. Прогностическое значение иммунологических показателей у гематологических больных инвазивным аспергиллезом. *Проблемы медицинской микологии*. 2014; 16 (3): 37-43. [Frolova E.V., Shadrivova O.V., Filippova L.V., et al. Prognostic value of immunological parameters in hematological patients with invasive aspergillosis. *Problems in Medical Mycology*. 2014; 16 (3): 37-43. (In Russ)].
80. Шадривова О.В., Фролова Е.В., Филиппова Л.В. и др. Клинико-иммунологическая характеристика инвазивного аспергиллеза у гематологических пациентов. *Проблемы медицинской микологии*. 2013; 15 (2): 28-34. [Shadrivova O.V., Frolova E.V., Filippova L.V., et al. Clinical and immunological characteristic of invasive aspergillosis in hematological patients. *Problems in Medical Mycology*. 2013; 15 (2): 28-34. (In Russ)].
81. Gaffney S., Kelly D.M., Rameli P.M., et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit: current challenges and best practices. *APMIS*. 2023; 131 (11): 654-667. doi: 10.1111/apm.13316
82. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63: e1-e60. doi.org/10.1093/cid/ciw326

83. Zhou W., Li H., Zhang Yet al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.* 2017; 55 (7): 2153-2161. doi: 10.1128/JCM.00345-17
84. Haese J., Theunissen K., Vermeulen E., et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 1258-63. doi.org/10.1128/JCM.06423-11
85. Burgess S., Thompson S.G. Interpreting findings from mendelian randomization using the mr-egger method. *Eur. J. Epidemiol.* 2017; 32: 377-89. doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x
86. White P.L., Bretagne S., Caliendo A.M., et al. *Aspergillus* polymerase chain reaction-an update on technical recommendations, clinical applications, and justification for inclusion in the second revision of the EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72: S95-s101. doi.org/10.1093/cid/ciaa1865
87. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24(Suppl 1):e1-e38. doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002
88. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)" (утв. Минздравом России). [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (10/26/2023)" (approved by the Ministry of Health of Russia). (In Russ)].
89. Хостелиди С.Н. Тяжелые грибковые инфекции, вызванные редкими возбудителями. Дисс... на соискание степени д.м.н. СПб., 2023; 314 с. [Khostelidi S.N. Severe fungal infections caused by rare pathogens. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences St. Petersburg, 2023; 314 p. (In Russ)].
90. Song Y., Qiao J., Giovanni G., et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17: 283. doi: 10.1186/s12879-017-2381-1
91. Lanternier F., Sun H.Y., Ribaud P., et al. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 1629-1636. doi.org/10.1093/cid/cis195
92. Nicolás F.E., Murcia L., Navarro E., et al. Mucorales species and macrophages. *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6: 78. doi.org/10.3390/jof6020094
93. Wijayawardene N.N., Pawłowska J., Letcher P.M., et al. Notes for genera: basal clades of Fungi (including *Aphelidiomycota*, *Basidiobolomycota*, *Blastocladiomycota*, *Calcarisporiellomycota*, *Caulochytriomycota*, *Chytridiomycota*, *Entomophthoromycota*, *Glomeromycota*, *Kickxellomycota*, *Monoblepharomycota*, *Mortierellomycota*, *Mucoromycota*, *Neocallimastigomycota*, *Olpidiomycota*, *Rozellomycota* and *Zoopagomycota*). *Fungal Diversity*. 2018; 92: 43-129. doi.org/10.1007/s13225-018-0409-5
94. de Hoog G.S., Sybren G., Sarah A.A., et al. Distribution of pathogens and outbreak fungi in the Fungal Kingdom. In: *Emerging and Epizootic Fungal Infections in Animals*. Springer International Publishing: Cham, 2018.
95. Rothe K., Braitsch K., Okrojek R., et al. Clinical and microbiological features and outcomes of mucormycosis in critically ill patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 109: 142-147. doi: 10.1016/j.ijid.2021.06.066
96. Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е. и др. Особенности взаимодействия клеток иммунной системы с грибами порядка *Mucorales*. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (2): 3-11. [Frolova E.V., Filipova L.V., Uchevatkina A.E., et al. Features of interaction of cells immune system with Mucorales (literature review). *Problems in Medical Mycology*. 2020; 22 (2): 3-11. (In Russ)]. doi:10.24412/1999-6780-2020-2-3-11
97. Walsh T.J., Gamaletsou M.N., McGinnis M.R., et al. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis) *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: S55-S60. doi: 10.1093/cid/cir868
98. Millon L., Larosa F., Lepiller Q., et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: e95-e101. doi: 10.1093/cid/cit094
99. Тараскина А.Е., Васильева Н.В., Пчелин И.М. и др. Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка *Mucorales* в соответствии с глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукормикоза (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (1): 3-14. [Taraskina A.E., Vasilyeva N.V., Pchelin I.M., et al. Molecular genetic methods for detection and species identification of fungal order Mucorales in accordance with the global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis (literature review). *Problems in Medical Mycology* 2020; 22 (1): 3-14. (In Russ)]. doi:10.24412/1999-6780-2020-1-3-14
100. Claustre J., Larcher R., Jouve T., et al. Mucormycosis in intensive care unit: surgery is a major prognostic factor in patients with hematological malignancy. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10(1):74. doi: 10.1186/s13613-020-00673-9

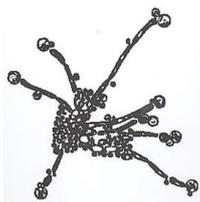
101. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г. и др. Мукормикоз у детей: результаты проспективного исследования в Санкт-Петербурге. Проблемы медицинской микологии. 2019; 21 (1): 7-10. [Khostelidi S.N., Borzova U.V., Volkova A.G., et al. Mucormycosis in children: results of prospective study in Saint-Petersburg, Russia. Problems in Medical Mycology. 2019; 21 (1): 7-10. (In Russ)].

102. Abd El-Baky R.M., Shady E.R., Yahia R., et al. COVID-19 associated mucormycosis among ICU patients: risk factors, control, and challenges. AMB Express. 2023; 13 (1): 99. doi: 10.1186/s13568-023-01599-8

103. Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н. Особенности эмпирической, превентивной терапии и профилактики инвазивных микозов. Учебное пособие. СПб.: Изд. дом СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013; 40 с. [Khostelidi S.N., Klimko N.N. Features of empirical, preventive therapy and prevention of invasive mycoses. A study guide. St. Petersburg: Publishing house of I.I. Mechnikov NWSMU, 2013; 40 p. (In Russ)].

Поступила в редакцию журнала 16.02.24

Принята к печати: 18.03.24



Для цитирования: Батракова Т.В., Долго-Сабурова Ю.В., Новикова Т.В. Оценка подходов к диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза при беременности. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 22-28. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-22-28

For citation: Batrakova T.V., Dolgo-Saburova Y.V., Novikova T.V. Assessment of approaches to the diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis during pregnancy. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 22-28. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-22-28

ОЦЕНКА ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВУЛЬОВОАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Батракова Т.В. (ассистент кафедры), ²Долго-Сабурова Ю.В. (акушер-гинеколог)*, ¹Новикова Т.В. (ассистент кафедры)

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (кафедра акушерства и гинекологии с клиникой); ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

*Частота рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВБК) у 72 беременных женщин сотягощенным анамнезом и гестационными осложнениями составила 35%. Рецидивы вульвовагинального кандидоза чаще отмечали в 3 триместре беременности. Основным возбудителем РВБК у обследованной группы беременных женщин были грибы *Candida albicans* (92%). У 52% беременных вульвовагинальный кандидоз протекал на фоне нарушения вагинального микробиоценоза. Несоблюдение регламентированных подходов к диагностике и лечению вульвовагинальных инфекций привело к неэффективности антимикотической терапии и персистенции инфекционного процесса, ассоциированного со стойкими нарушениями вагинального микробиоценоза и способствующего увеличению риска осложненного течения беременности и родов.*

Ключевые слова: беременность, инфекции, вульвовагинальный кандидоз, рецидив

ASSESSMENT OF APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS DURING PREGNANCY

¹Batrakova T.V. (assistant of the department), ²Dolgo-Saburova Y.V. (obstetrician-gynecologist), ¹Novikova T.V. (assistant of the department)

¹Almazov National Medical Research Centre (Department of Obstetrics and Gynecology with Clinic); ²Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

*The frequency of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) in 72 pregnant women with a severe anamnesis and gestational complications was 35%. Recurrences of vulvovaginal candidiasis were more often noted in the 3rd trimester of pregnancy. The main causative agent of RVVC in the examined group of pregnant women was *Candida albicans* (92%). In 52% of pregnant women, vulvovaginal candidiasis occurred along with vaginal discharge. Non-compliance of regimented guidelines to the diagnosis and treatment of vulvovaginal infections has led to antimycotic therapy inefficiency and the persistence of the infectious process, associated with long-term vaginal disorders and contributes to increased risk of pregnancy and childbirth complications.*

Key words: pregnancy, infections, vulvovaginal candidiasis, recurrence

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВБК) занимает одну из лидирующих позиций в структуре инфекционно-воспалительной и дисбиотической патологии влагалища, в том числе во время беременности, при этом значимой положительной динамики показателей заболеваемости в течение длительного времени не наблюдается [1-3]. Предполагается, что такая частота заболевания обусловлена, в частности, широким, чрезмерным и бесконтрольным применением антибактериальных, антисептических и антимикотических препаратов, кортикостероидов. Эндокринные заболевания, иммунодефицитные состояния в период беременности также могут способствовать манифестации грибковых заболеваний влагалища [2, 3].

* Контактное лицо: Долго-Сабурова Юлия Владимировна, e-mail: dsaburova@mail.ru

Нередко ВВК при беременности протекает малосимптомно, его игнорируют и оставляют без лечения [4].

Самым частым этиологическим инфекционным агентом ВВК (в 80-90% случаев) являются грибы вида *Candida albicans*, non-*albicans*-виды (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) выявляют в 5-25% всех случаев [5-7]. Частота ВВК при беременности достигает 65%, при этом в 45-50% случаев микотический процесс приобретает рецидивирующий характер [1, 3, 8]. Колонизацию женских половых путей в фертильном возрасте дрожжеподобными грибами *Candida spp.* в 2 раза чаще регистрируют во время гестации, частота этой колонизации увеличивается накануне родоразрешения, что обусловлено в первую очередь изменением гормонального баланса. Повышенную частоту выявления ВВК при беременности связывают с многократным повышением эстрогенной насыщенности организма и накоплением в вагинальном эпителии гликогена, являющегося питательным субстратом для *Candida spp.*, что усиливает адгезию грибов к вагинальному эпителию [1, 5]. Уровень прогестерона также многократно повышается, но его влияние на микобиоту и локальный иммунитет неоднозначно. Прогестерон оказывает иммуносупрессивное действие в рамках формирования иммунологической толерантности, влияет на вирулентность клеток *C. albicans*. В кислых условиях присутствие прогестерона снижает массу биопленки *C. albicans* и адгезивность грибов, но может способствовать увеличению патогенности микромицетов. Кроме того, прогестерон может снижать чувствительность клеток биопленки к флуконазолу [9]. В исследованиях *in vitro* установлена способность прогестерона, концентрация которого значительно увеличивается при гестации, активизировать трансэпителиальную миграцию лейкоцитов из стромы в просвет влагалища в ответ на колонизацию грибами *C. albicans*. Эта миграция, как правило, носит защитную функцию и направлена на снижение пролиферации условно-патогенной микробиоты и элиминацию спермотазоидов. Однако при ослаблении и истощении нейтрофилов, в том числе из-за высокого уровня эстрогенов, они могут быть не способны к адекватной защите, что может способствовать активной пролиферации грибов, их адгезии и инвазии в эпителий влагалища [10].

Также в последних исследованиях отмечено, что в патогенезе РВВК существенную роль играет первичное повреждение эпителиальных клеток и снижение защитной роли нормальной микробиоты влагалища, с последующим формированием гипериммунного воспаления и стойкого дисбиоза [11]. Сочетанную этиологию хронического воспалительного процесса нередко также не учитывают в ходе диагностики и лечения рецидивов ВВК.

Большинство эпизодов симптоматического ВВК приходятся на II и III триместры беременности [8]. Хронический воспалительный процесс увеличивает риск акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Некоторые исследователи ассоциируют ВВК в период беременности с самопроизвольными выкидышами, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, рождением маловесных детей [8, 12]. Однако консенсус об однозначном влиянии ВВК на исходы беременности пока не достигнут [13]. Несмотря на это необходимо проведение качественного обследования беременных женщин с симптомами вагинита, в том числе микологического, и адекватной этиотропной терапии, особенно при рецидивирующем течении воспалительного процесса [1,3].

Цель исследования: оценить распространенность рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК) у беременных женщин, особенности подходов к диагностике, назначению этиотропной терапии и ее эффективности в женских консультациях г. Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включили 72 женщины в возрасте от 19 до 45 лет, с доношенным сроком беременности с целью дальнейшего родоразрешения, поступивших в Перинатальный центр ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова с января по июнь 2022 г. Течение беременности, лабораторные показатели (микроскопия вагинального отделяемого, культуральное исследование вагинального отделяемого и отделяемого из цервикального канала, результаты молекулярно-биологических исследований) оценивали по данным обменных карт беременных и предоставленных медицинских документов при поступлении в стационар. Все беременные обследованы в женских консультациях Санкт-Петербурга согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 1130Н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Диагноз ВВК устанавливали ретроспективно на основании выявления почкующихся дрожжевых клеток и/или псевдомицелия дрожжеподобных грибов при микроскопии вагинальных мазков, РВВК – в соответствии с критериями клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей (4 и более эпизодов ВВК в течение года) [14]. По результатам проведенного анализа всех беременных женщин разделили на 2 группы: с одним эпизодом ВВК (n=47) и рецидивирующим ВВК (n=25).

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0 (Statsoft, США). Описательная статисти-

ка количественных признаков представлена медианами. Для сравнения двух несвязанных групп по количественным признакам применяли тест Манна-Уитни. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера. При проверке гипотез результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст обследованных беременных женщин составил $30,6 \pm 5,9$ лет и статистически значимо не отличался в группах ($30,6 \pm 4,2$ vs $30,7 \pm 4,8$ лет, $p > 0,05$) (Рис.1).

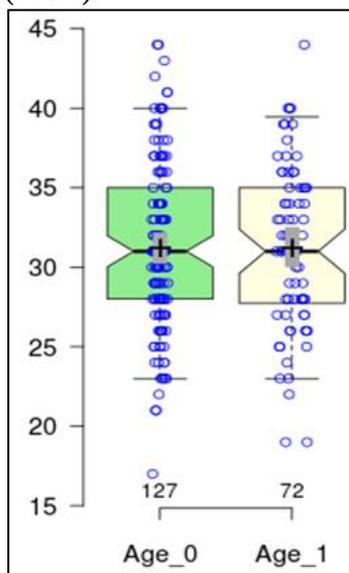


Рис.1. График распределения возраста в сравниваемых подгруппах.

ВВК чаще диагностировали у повторно беременных женщин (59,7% vs 37,3% первобеременных). При анализе акушерско-гинекологического анамнеза обе группы были сопоставимы по частоте встречаемости патологии, при этом у пациенток с РВВК достоверно чаще выявляли хроническую урогенитальную инфекцию (24% vs 13%, $p < 0,05$) и первичное бесплодие (16% vs 4,3%, $p < 0,05$) (табл.1).

Таблица 1

Структура акушерско-гинекологической патологии у обследованных пациенток

Патология	Пациентки с 1 эпизодом ВВК (n=47)	Пациентки с РВВК (n=25)
Воспалительные заболевания органов малого таза	7 (15%)	5 (20%)
Хроническая урогенитальная инфекция	6 (12,7%)	6 (24%)*
Нарушение менструального цикла	11 (23,4%)	5 (20%)
Миома матки, кисты яичников	11 (23,4%)	6 (24%)
Первичное бесплодие	2 (4,3%)	4 (16%)*

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

При анализе экстрагенитальной патологии статистически значимых различий в группах не обнаружено (табл. 2).

Таблица 2

Структура экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток

Патология	Пациентки с 1 эпизодом ВВК (n=47)	Пациентки с РВВК (n=25)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	20 (42,6%)	11 (44%)
Заболевания дыхательной системы	3 (6,3%)	5 (20%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	13 (27,7%)	5 (20%)
Заболевания мочевыделительной системы	12 (26,1%)	5 (20%)
Эндокринные заболевания	15 (32,6%)	5 (20%)

В период данной беременности пациентки обеих групп имели гестационные осложнения, представленные в таблице 3.

Таблица 3

Структура гестационных осложнений в период данной беременности у обследованных пациенток

Осложнение беременности	Пациентки с 1 эпизодом ВВК (n=47)	Пациентки с РВВК (n=25)
Угроза прерывания	22 (46,8%)	7 (28%)
Истмико-цервикальная недостаточность	3 (6,4%)	2 (8%)
Преэклампсия	8 (17%)	2 (8%)
Острые респираторные вирусные инфекции	10 (21,3%)	6 (24%)
Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)	8 (17%)	8 (32%)*
Гестационный сахарный диабет	9 (19%)	5 (20%)
Бессимптомная бактериурия, гестационный пиелонефрит	6 (12,8%)	3 (12%)
Много-, маловодие	6 (12,8%)	2 (8%)
Анемия	27 (57,4%)	11 (44%)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

Установлено, что женщины с РВВК достоверно чаще болели новой коронавирусной инфекцией в период данной беременности. Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между частотой COVID-19 и РВВК в этой подгруппе ($r=0,172$, $p < 0,05$). В связи с инфекционными осложнениями 17% обследованных женщин получали антибактериальную терапию при беременности, при этом в исследуемых группах частота использования антибиотиков статистически значимо не отличалась (21,3% vs 24%, $p > 0,05$).

При анализе частоты инфекционных осложнений в период данной беременности у 51,4% пациенток обеих групп отмечали нарушения микробиотоза в виде аэробного вагинита или бактериального вагиноза, подтвержденные лабораторно. При этом

аэробный вагинит достоверно чаще выявляли у беременных с одним эпизодом ВВК по сравнению с группой пациенток с РВВК (88% vs 34 %, $p < 0,05$). Среди возбудителей аэробного вагинита наиболее часто наблюдали представителей семейств *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae* (33%), преимущественно в составе микробных ассоциаций (Рис. 2). Хроническую урогенитальную инфекцию при данной беременности обнаруживали с одинаковой частотой в обеих группах (4,5% vs 4,3% соответственно): *Ureaplasma urealyticum* выявлена у 2 пациенток с одним эпизодом ВВК, *Chlamydia trachomatis* — у одной женщины с РВВК. Трихомонадной, микоплазменной, герпес-вирусной инфекции не отмечено ни в одном из случаев.

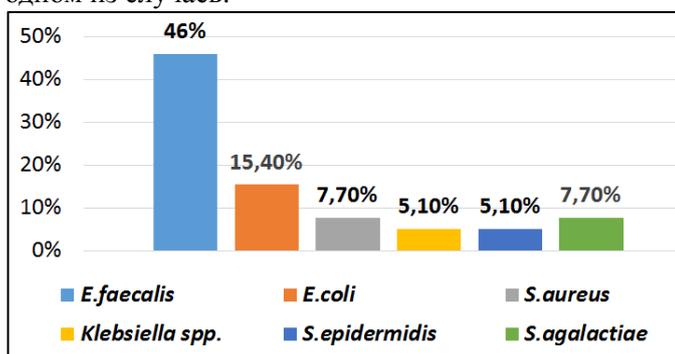


Рис. 2. Видовой состав возбудителей у беременных женщин с РВВК.

Мы установили зависимость между некорректным назначением этиотропной антимикробной терапии и частотой РВВК ($r=0,3$, $p < 0,05$). В 12% случаев пациенткам с РВВК назначали антимикробные препараты, не содержащие антимикотического компонента, что привело к недостаточной эффективности этиотропного лечения и было, вероятно, одной из причин рецидивирующего микотического процесса. В 32% случаев потребовалась смена антимикотической терапии в связи с отсутствием эффективности.

ВВК у 76,4% женщин протекал с типичной клинической симптоматикой, у 23,6% — выявили бессимптомное течение (отсутствие жалоб при наличии объективных признаков вульвовагинита и вегетирующих форм дрожжеподобных грибов в мазках). У пациенток с РВВК бессимптомное течение микотического процесса наблюдали значительно реже по сравнению с женщинами, у которых зарегистрирован только один эпизод ВВК (16% vs 27,7%, $p < 0,05$). Дебют ВВК в I триместре отметили у 31%, во II триместре — у 33%, в III триместре — у 35% беременных женщин, вошедших в исследование. Рецидивы ВВК чаще выявляли в III триместре беременности (76%).

Культуральное исследование у пациенток с РВВК с целью определения вида возбудителя на амбулаторном этапе проводили лишь в 41% случаев. В 92% случаев возбудителем РВВК были *C. albicans*,

в 8% — *C. tropicalis* и *C. kefyr*. У женщин с одним эпизодом ВВК на фоне вагинита неспецифической этиологии культуральное исследование выполняли достоверно чаще — в 70% случаев ($p < 0,05$), что, вероятно, способствовало эффективной санации и отсутствию рецидивов.

Срок родоразрешения в обеих группах значимо не отличался: $38,5 \pm 2,4$ vs $38,3 \pm 2,5$ ($p > 0,05$). При анализе течения родового акта достоверных отличий в группах также не обнаружено (табл. 4). Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, частота встречаемости осложнений родового акта была выше в группе женщин с РВВК.

Таблица 4

Структура осложнений родового акта у обследованных пациенток

Осложнение	Пациентки с 1 эпизодом ВВК (n=47)	Пациентки с РВВК (n=25)
Аномалии родовой деятельности	7 (15%)	5 (20%)
Гипоксия плода	10 (21,3%)	5 (20%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	6 (8,3%)	3 (12%)
Разрывы мягких родовых путей	3 (6,4%)	2 (8%)
Хориоамнионит	6 (8,3%)	3 (12%)
Гипотоническое кровотечение	4 (8,5%)	3 (12%)

Также не выявили достоверных различий при анализе веса новорожденных детей и оценке по шкале Апгар: $3194 \pm 912,4$ г vs $3208 \pm 818,4$ г ($p > 0,05$). Оценку по шкале Апгар более 7 баллов отмечали у 87% новорожденных от пациенток с одним эпизодом ВВК и у 84% — от женщин с РВВК ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ВВК при беременности, по некоторым данным, обуславливает высокий риск развития инфекционных гестационных осложнений и может существенно ухудшать акушерские и перинатальные исходы беременности, что заставляет рассматривать данную патологию с повышенным вниманием [2, 15]. Общеизвестно, что экстрагенитальная патология, иммунодефицитные состояния и ряд других причин могут способствовать хроническому течению грибковых заболеваний влагалища не только при беременности [16-18]. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту экстрагенитальной патологии среди обследованных беременных женщин с ВВК, что, прежде всего, обусловлено профилем родовспомогательного учреждения 3 уровня. Также отметили, что пациентки с ВВК чаще имеют отягощенный воспалительный акушерско-гинекологический анамнез (в 33% случаев — ХУГИ, в 10% — первичное бесплодие, обусловленное инфекционным фактором), что ухудшает преморбидный фон женщины и, возможно, способствует снижению иммунного ответа и рецидивированию ВВК.

Кроме того, установлена более высокая частота гестационных осложнений у беременных женщин с ВВК по сравнению с общепопуляционными показателями. При этом выявили, что новая коронавирусная инфекция, перенесенная в период беременности, является самостоятельным фактором риска РВВК. Данный вывод согласуется с результатами исследований других авторов и подтверждает тенденцию повышения частоты кандидоза у пациентов, переболевших COVID-19 (до 23,5%) [19].

Дисбиотические состояния урогенитальной системы женщины как вне, так и во время беременности способствуют развитию инфекций, что нередко приводит к хроническому течению воспалительного процесса и рецидивам [11, 20, 21]. В ходе нашего исследования в 51,4% случаев ВВК сопровождался нарушениями микробиоценоза в виде аэробного вагинита или бактериального вагиноза, что потребовало местной санации комбинированными препаратами. При этом в 12% случаев пациенткам с РВВК назначали препараты, не имеющие в составе антимикотического компонента, что было, вероятно, одной из причин рецидива ВВК. К сожалению, несмотря на большой выбор антимикробных, в том числе антимикотических, препаратов и наличие российских и международных рекомендаций с прочной доказательной базой [8, 13, 14, 20, 21], в практическом здравоохранении зачастую отсутствует системный подход к тактике ведения пациенток с вульвовагинальными инфекциями [13, 21, 22], что и подтверждают результаты нашего исследования.

При анализе подходов к лабораторной диагностике РВВК установлено, что лишь в 41% случаев были выполнены все регламентированные диагностические мероприятия, позволяющие определить вид возбудителя микотического процесса и чувствительность к антифунгальным препаратам, что является недостаточным для проведения адекватной диагностики и назначения эффективного лечения РВВК. При этом у пациенток с одним эпизодом ВВК на фоне вагинита неспецифической этиологии, который встречался чаще в сравнении с пациентками с РВВК, культуральное исследование выполняли достоверно чаще (в 70% случаев), что, вероятно, могло способствовать более эффективной санации и отсутствию рецидивов в связи с адекватным выбором комбинированных антимикробных средств. Исследования других авторов также указывают на то, что в связи с бессимптомным течением ВВК при беременности нередко имеет место недостаточная диагностика и отсутствие лечения [12].

Возможный риск преждевременных родов при грибковой инвазии нижнего отдела урогенитальной системы женщины, вероятность поражения плодных мембран за счет восходящего инфицирования, высокий риск массивного инфицирования и тяжелых инфекционных осложнений новорожденных, в особен-

ности недоношенных и с низкой массой тела при рождении, диктуют необходимость поиска новых возможностей, связанных со своевременной терапией эпизодов и профилактикой рецидивов ВВК при беременности [1-3, 14-16]. Для снижения риска неонатального кандидоза рекомендуют антимикотическую терапию в III триместре беременности [13, 19]. В нашем исследовании неблагоприятных исходов для плода и новорожденного зарегистрировано не было, а частота преждевременных родов в группах сравнения не превышала 2% и статистически значимо не отличалась. При этом отметим, что у всех беременных женщин отсутствовали медикаментозная профилактика и восстановление вагинального микробиоценоза после проведения противомикробной терапии, что, возможно, также являлось одной из причин рецидивирующего ВВК. В какой-то мере это можно объяснить отсутствием среди клиницистов единого мнения относительно подходящей лекарственной формы, дозы, пути введения или продолжительности использования пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков, а также внятных клинических рекомендаций [13]. В настоящее время накоплен определенный опыт применения пробиотиков на основе лактобацилл, которые в ряде исследований влияли на грибную биопленку и оказывали фунгицидный эффект *in vitro* или в эксперименте [2, 19, 21]. Однако при проведении нескольких крупных эпидемиологических исследований не обнаружили связи между доминантной лактобациллярной микробиотой человека и более низким риском ВВК. В ряде публикаций повышенную распространенность ВВК выявляли у женщин с высокой долей вагинальных лактобактерий [23, 24]. Большинство клинических исследований включают малое количество участников и не обладают достаточным качеством доказательств для того, чтобы однозначно подтвердить эффективность пробиотиков в терапии и профилактике рецидивов ВВК [25, 26]. В настоящее время не рекомендуют использовать пероральные или вагинальные пробиотики для лечения или профилактики ВВК. Пробиотики могут быть применены в комплексной терапии и для профилактики рецидивов бактериального вагиноза. Препараты, содержащие лактоферрин, продемонстрировали клинико-лабораторную эффективность в составе комплексного лечения аэробного вагинита [27]. Необходимы дальнейшие качественные исследования для включения пробиотиков в клинические рекомендации по лечению и профилактике ВВК [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз у беременных женщин ассоциирован с отягощенным воспалительным акушерско-гинекологическим, экстрагенитальным анамнезом и гестационными осложнениями. Новая коронавирусная инфекция при

беременности является самостоятельным фактором риска рецидивирующего микотического процесса.

Несоблюдение регламентированных подходов к диагностике и терапии вульвовагинального кандидоза, особенно на фоне неспецифического вагинита, приводит к нарушениям вагинального микробиоценоза, увеличению риска осложненного течения беременности и родов и является одной из причин развития РВБК.

Необходимо дальнейшее изучение факторов риска и особенностей течения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза при беременности, подходов к его эффективному лечению и профилактике рецидивов, в том числе с использованием пробиотических и пребиотических средств для восстановления вагинального микробиоценоза в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Ломова Н.А. и др.* Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. Медицинский совет. 2019; 7: 52-56. [Kokoeva D.N., Medzhidova M.K., Lomova N.A., et al. Prevention of premature birth in pregnant women with vaginal candidiasis. Medical Council. 2019; 7: 52-57. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-52-56
2. *Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Ордянец И.М. и др.* Эффективность восстановления вагинальной микробиоты после противомикробной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных (по результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного сравнительного исследования). РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4 (3): 192-200. [Radzinsky V.E., Manukhin I.B., Ordiyants I.M., et al. Efficacy of normalization of vaginal microbiota after antimicrobial treatment for bacterial vaginosis and bacterial vaginosis in pregnant women (results of the multicenter prospective non-interventional comparative study). Russian Journal of Woman and Child Health. 2021; 4 (3): 192-200 (In Russ)]. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200
3. *Куликов И.А.* Перспективное лечение бесконечно повторяющегося вульвовагинального кандидоза. Медицинский совет. 2020; 13: 157-165. [Kulikov I.A. Advanced therapy for eternal vulvovaginal candidiasis recurrences. Medical advice. 2020; 13: 157-165. (In Russ)]. doi:10.21518/2079-701X-2020-13-157-165
4. *Хашукоева А.З., Сафоница М.С., Андреасян Г.О. и др.* Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. Медицинский совет. 2020; 13:138-146. [Khashukoeva A.Z., Safonina M.S., Andreasyan G.O., et al. Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Medical Council. 2020; 13: 138-146. (In Russ.)] doi:10.21518/2079-701X-2020-13-138-146
5. *Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. и др.* Клинико-лабораторная оценка эффективности персонализированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. Акушерство и гинекология. 2020; 3: 198-202. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., et al. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of a personified approach to treating bacterial vaginosis and its concurrence with vulvovaginal candidiasis. Obstetrics and Gynecology. 2020; 3: 198-202. (In Russ)]. doi:10.18565/aig.2020.3.198-202
6. *Zhang Z., Zhang X., Zhou Y.Y., et al.* The Safety of oral fluconazole during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2019; 126 (13): 1546-1552. doi:10.1111/1471-0528.15913
7. *Беженарь М.Б., Плахова К.И.* Механизмы развития резистентности к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida* при рецидивирующем течении урогенитального кандидоза. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020; 38 (1): 15-23. [Bezhenar M.B., Plakhova K.I. Antifungal drug resistance *Candida* spp. mechanisms in recurrent genital candidiasis. Molecular Genetics, Microbiology and Virology). 2020; 38 (1): 15-23. (In Russ.)]. doi:10.17116/molgen20203801115
8. *Farr A., Effendy I., Frey Tirri B., et al.* Werner Mendling Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). Mycoses. 2021; 64 (6): 583-602. doi: 10.1111/myc.13248
9. *Gonçalves B., Bernardo R., Wang C., et al.* Effect of progesterone on *Candida albicans* biofilm formation under acidic conditions: A transcriptomic analysis. Int. J. Med. Microbiol. 2020; 310 (3): 151414. doi: 10.1016/j.ijmm.2020.151414
10. *Lasarte S., Samaniego R., Salinas-Muñoz L., et al.* Sex hormones coordinate neutrophil immunity in the vagina by controlling chemokine gradients. J. Infect. Dis. 2016; 213 (3): 476-84. doi: 10.1093/infdis/jiv402
11. *Rosati D., Bruno M., Jaeger M., et al.* Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. Microorganisms. 2020; 8 (2): 144. doi: 10.3390/microorganisms8020144
12. *Patel M., Aliporewala V., Patel D.* Common antifungal drugs in pregnancy: risks and precautions. J. Obstet. Gynaecol. India. 2021; 71 (6): 577-582. doi: 10.1007/s13224-021-01586-8
13. *Vieira-Baptista P., Stockdale C.K., Sobel J., et al.* International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023.

doi.org/10.59153/adm.rdtv.001

14. *Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: клинические рекомендации.* Российское общество акушеров -гинекологов. М., 2019. [Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women: clinical recommendations. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow, 2019. (In Russ)].
15. Dong Z., Fan C., Hou W., et al. Vaginal exposure to *Candida albicans* during early gestation results in adverse pregnancy outcomes via inhibiting placental development. *Front Microbiol.* 2022; 12: 816161. doi: 10.3389/fmicb.2021.816161.
16. Hizkiyahu R., Baumfeld Y., Levy D.P., et al. Antepartum vaginal *Candida* colonization and the risk for obstetrical tears. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2022; 35 (1): 75-79. doi:10.1080/14767058.2020.1712701
17. Козлова О.П., Шаталова М.В., Сандгартен Л.М. и др. *Candida auris*- ассоциированные инфекции у больных COVID-19. Проблемы медицинской микологии 2023; 25 (2): 32-38. [Kozlova O.P., Shatalova M.V., Sandgarten L.M., et al. *Candida auris*-associated infections in COVID-19 patients. *Problems in Medical Mycology.* 2023; 25 (2): 32-38. (In Russ)]. doi: 10.24412/1999-6780-2023-2-32-38
18. Шабашова Н.В., Мирзабалаева А.К., Фролова Е.В. и др. Факторы местной иммунореактивности у женщин с хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий. Проблемы медицинской микологии. 2006; 8 (4): 19-22. [Shabashova N.V., Mirzabalaeva A.K., Frolova E.V., et al. Local immunoreactivity factors in women with chronic recurrent vulvovaginal candidosis. *Problems in Medical Mycology.* 2006; 8 (4): 19-22. (In Russ)].
19. Ang X.Y., Chung F.Y., Lee B.K., et al. Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Appl. Microbiol.* 2022; 132 (4): 3168-3180. doi: 10.1111/jam.15158
20. Nyirjesy P., Brookhart C., Lazenby G., et al. Vulvovaginal candidiasis: a review of the evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2022; 74 (Suppl_2): S162-S168. doi: 10.1093/cid/ciab1057
21. Donders G., Sziller I., Paavonen J., et al. Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2022; 12-2022. doi.org/10.3389/fcimb.2022.934353
22. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Пробиотики в комплексном лечении кандидозного вульвовагинита. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. 2007; 4: 14-20 . [Tikhomirov A.L., Oleinik C.G. Probiotics in the complex treatment of candidiasis vulvovaginitis. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2007; 4: 14-20. (In Russ)].
23. Tortelli B.A., Lewis W.G., Allsworth J. E., et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222 (5): 471 e1-471 e9. doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.008
24. Brown S.E., Schwartz J.A., Robinson C.K., et al. The vaginal microbiota and behavioral factors associated with genital *Candida albicans* detection in reproductive-age women. *Sex Transm. Dis.* 2019; 46 (11): 753-758. doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001066
25. Van de Wijgert J., Verwijs M.C. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *Bjog.* 2020; 127 (2): 287-299. doi.org/10.1111/1471-0528.15870
26. Shenoy A., Gottlieb A. Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatol. Ther.* 2019; 32 (4): e12970. doi.org/10.1111/dth.12970
27. Russo R., Edu A., De Seta F. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298 (1):139-145. doi.org/10.1007/s00404-018-4771-z

Поступила в редакцию журнала 26.12.23

Принята к печати 21.02.24



Для цитирования: Шевяков М.А., Подгайнова А.А., Берест Д.Г., Митрофанов В.С. Клинический случай успешного лечения эозинофильного эзофагита у взрослой пациентки. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 29-34. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-29-34

For citation: Shevyakov M.A., Podgainova A.A., Berest D.G., Mitrofanov V.S. A clinical case of successful treatment of eosinophilic esophagitis in an adult patient. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 29-34. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-29-34

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У ВЗРОСЛОЙ ПАЦИЕНТКИ

Шевяков М.А. (профессор кафедры)*, Подгайнова А.А. (старший лаборант), Берест Д.Г. (зав. отд.), Митрофанов В.С. (зав. отд.)

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

Представлен клинический случай успешного лечения эозинофильного эзофагита у взрослой пациентки. Описаны клинические проявления заболевания, а также изложено успешное применение модифицированной методики терапии местнодействующим будесонидом с крахмалом. В обсуждении указаны распространенные ошибки, допускаемые врачами различных специальностей при дифференциальной диагностике эзофагитов, прежде всего, кандидоза пищевода и эозинофильного эзофагита.

Ключевые слова: эзофагит, эозинофильный эзофагит, дифференциальная диагностика, ингибиторы протонной помпы, будесонид

A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN AN ADULT PATIENT

Shevyakov M.A. (professor of the department), Podgainova A.A. (senior laboratory assistant), Berest D.G. (head of the clinical department), Mitrofanov V.S. (head of the clinical department)

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

A clinical case of successful treatment of eosinophilic esophagitis in an adult patient is presented. The clinical manifestations of the disease are described, as well as the successful use of a modified method of therapy with budesonide with starch. The most common mistakes are discussed, which doctors usually make in the differential diagnosis of esophagitis, primarily esophageal candidiasis and eosinophilic esophagitis.

Key words: esophagitis, eosinophilic esophagitis, differential diagnosis, proton pump inhibitors, budesonide

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный эзофагит – хроническое, медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, клинически характеризующееся симптомами дисфагии и/или обтурацией пищевода пищевым комком, и/или рвотой у детей. При морфологическом исследовании наблюдается выраженное эозинофильное воспаление слизистой оболочки пищевода (с количеством эозинофилов 15 и более в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ (или ≥ 60 эозинофилов на 1 мм^2) при отсутствии других причин эозинофилии пищевода [1-3].

Впервые эозинофильный эзофагит был описан в 1978 г. Landers R. В 1990-х гг. публикации Attwood S.E. и др. о «пищеводной астме» и Straumann A. и соавт. о «идиопатическом эозинофильном эзофагите» положили начало для признания новой нозологической единицы, а также для дальнейших исследований в направлении определения ключевых кли-

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

нических особенностей и терапевтических подходов [4].

По мере накопления данных, открытыми оставались вопросы о критериях диагностики заболевания, в связи с чем в 2006 г. был проведен «Первый международный симпозиум по исследованию эозинофильных заболеваний ЖКТ» (г. Орландо, США). Итогом мероприятия стало формирование многопрофильной экспертной группы, которая спустя год работы опубликовала первые рекомендации «Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита у детей и взрослых» [5].

Частота встречаемости эозинофильного эзофагита на протяжении последних 30 лет неуклонно растет [6], по данным мета-анализа 2021 г., во всем мире распространенность составляет примерно 34,4 на 100 000 [7].

Причины роста заболеваемости и распространенности в настоящее время связывают в том числе с повышением осведомленности врачей и с признанием «эозинофилии пищевода, реагирующей на ингибиторы протонной помпы (ИПП)» и эозинофильного эзофагита единым заболеванием [8-9]. Повышение доступности эндоскопического исследования с биопсией не является значимым фактором, т.к. рост заболеваемости и распространенности опережает число эндоскопий с биопсией, что позволяет предположить улучшение диагностики и истинный рост факторов риска окружающей среды [10]. К возможным факторам риска, которые способствуют росту распространенности и заболеваемости всех атопических состояний, в последние десятилетия относят факторы гигиенической гипотезы и изменения в микробиоме желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11]. По данным исследования, проведенного в Дании, прием антибактериальных препаратов в первые 6 месяцев жизни и во время второго и третьего триместров беременности, а также прием кислотоснижающих лекарств в младенчестве ассоциированы с повышенным риском развития эозинофильного эзофагита [12]. Согласно новой номенклатуре аллергических заболеваний и реакций гиперчувствительности ЕААСI (European Academy of Allergy & Clinical Immunology) [13], эозинофильный эзофагит относится одновременно и к клеточно-опосредованному IVb типу, и к тканево-зависимому V типу, где, помимо внутренних дефектов, важную роль играют факторы окружающей среды. Воздействующие факторы оказывают разрушительное влияние на эпителиальные барьеры, что в свою очередь способствует хроническому воспалению, которое может самостоятельно нарушать барьерную функцию и содействовать дополнительной активации иммунной системы.

На сегодняшний день существуют определенные трудности в диагностике и лечении эозинофильного эзофагита, о чем свидетельствует представленный нами клинический случай.

Клинический случай

Пациентка Г., 64-х лет, поступила в клинику НИИ медицинской микологии в мае 2023 г. с жалобами на затруднения при глотании, невозможностью употребления в пищу твердых и объемных продуктов питания и необходимостью измельчения пищи на небольшие фрагменты. Из анамнеза заболевания известно, что впервые отметила дискомфорт и жжение по ходу пищевода в 2020 г., в связи с чем обратилась за медицинской помощью по месту жительства.

Лечилась и наблюдалась у гастроэнтеролога с диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, получала эзомепразол 20 мг в сутки, без видимого положительного эффекта. С течением времени отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения интенсивности симптомов, по поводу чего неоднократно выполнялись фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). При эндоскопии от июня 2021 г. выявлено сужение просвета нижней трети пищевода и недостаточность кардии. Также неоднократно были проведены рентгенологические исследования с контрастным усилением бариевой взвесью, по результатам которых патологии не обнаружено.

В декабре 2022 г. при выполнении очередной ФЭГДС врачом-эндоскопистом был заподозрен эозинофильный эзофагит, взят 1 биоптат из пищевода. По данным гистологического исследования: картина распространенного эрозивного эзофагита с умеренным воспалительным компонентом, высокой активностью, избыточной эозинофильно-клеточной инфильтрацией (18-20 эозинофилов в поле зрения, х400). В дальнейшем пациентка консультирована аллергологом, проведены кожные пробы на пыльцевые, бытовые, эпидермальные аллергены – результаты отрицательные; выполнен анализ на определение специфических IgE к пищевым аллергенам – антитела не обнаружены. Выставлен диагноз «эозинофильный эзофагит», рекомендовано: будесонид 0,25 мг (1 небула) + 5 г сукралозы, 2 раза в сутки, в течение 1 месяца; диета с исключением 6 групп продуктов (коровье молоко, глютен, морепродукты, орехи, яйца, соя и бобовые). На фоне лечения отмечена положительная динамика, однако диету пациентка не соблюдала. После завершения медикаментозной терапии симптомы возобновились спустя 3-4 недели, по этой причине в мае 2023 г. женщина снова обратилась за консультацией в НИИ медицинской микологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

При осмотре на отделении был выявлен ровный серо-белый налет на языке, сглаженность его сосочков (Рис. 1).



Рис. 1. Пациентка Г. При осмотре: ровный серо-белый налет на языке, сглаженность сосочков.

Согласно российским и международным рекомендациям [1-3, 13], была проведена ФЭГДС с заборм 6 биоптатов, по 3 из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода. С учетом клинической симптоматики проводили дифференциальную диагностику кандидоза пищевода с эозинофильным эзофагитом. По результатам посева материала со слизистой оболочки пищевода грибы рода *Candida* выделены не были. Были выполнены соскобы с языка, псевдомицелий и дрожжевые почкующиеся клетки не обнаружены. Для оценки активности эозинофильного эзофагита во время эндоскопии использовали стандартизованную шкалу EREFS, которая обладает диагностической чувствительностью и специфичностью более 90% [14] и обеспечивает более полную оценку активности заболевания совместно с клиническими и гистологическими признаками. При ФЭГДС наблюдали выраженные воспалительные проявления: Edema (отек) – 1, Exudate (экссудат) – 1, Furrows (борозды) – 1; умеренные фибростенотические изменения: Rings (кольца) – 0, Strictures (стриктуры) – нижней 1/3 пищевода, что соответствовало E1R0Ex0F0S1.

В настоящее время положение о заборе биоптатов из желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, не имеющих симптомов и эндоскопических отклонений, с целью исключения эозинофильного гастроэнтерита остается неопределенным [14]. У описываемой нами пациентки был произведен забор биоптатов из желудка и двенадцатиперстной кишки. Результатами морфологического исследования подтвержден только эозинофильный эзофагит.

Решение о начале и характере медикаментозного лечения было принято в соответствии с международными рекомендациями [15]; для индукции ремиссии использовали местные глюкокортикостероиды, т.к. ранее эзофагит не отвечал на монотерапию ИПП. Мы назначили суспензию будесонида (буде-

сонид 2 мг + 5 г сукралозы), 1 раз на ночь, с рекомендацией после применения в течение 30-60 мин воздержаться от приема пищи и жидкости.

Спустя неделю от начала лечения пациентка сообщила о невозможности принимать суспензию в связи с непереносимостью вкуса сукралозы и развитием выраженной тошноты.

По литературным данным, основой для суспензии могут быть детские гипоаллергенные смеси [18], но из-за финансовых ограничений пациентки этот вариант оказался недоступен. В связи с вышеизложенным, мы приняли решение в качестве основы для суспензии использовать кукурузный крахмал в дозе 5 г на прием. Для данной модификации метода терапии было получено одобрение локального этического комитета. Для приготовления 1 дозы суспензии применяли будесонид 2 мг (4 небулы по 0,5 мг/мл) + 5 г кукурузного крахмала.

Спустя 3 недели пациентка отметила первые признаки клинического улучшения в виде уменьшения выраженности дисфагии, положительное влияние лечения на общее самочувствие, а еще через 12 недель ежедневного приема суспензии – положительную динамику в виде полного купирования симптомов. Нежелательных явлений при применении суспензии на основе кукурузного крахмала не наблюдалось, пациентка выразила готовность продолжать терапию. Еще спустя 12 недель, согласно рекомендациям [14], с целью контроля ответа на лечение было выполнено контрольное ФЭГДС исследование с биопсией. Результаты исследования: E1R0Ex0F0S1 легкой степени активности, гистологическое исследование – менее 15 эозинофилов в поле зрения, отмечена положительная морфологическая динамика. Пациентке рекомендовано продолжение местной глюкокортикостероидной терапии в поддерживающей дозе (1 мг будесонида в сутки) на период 6 месяцев, с последующей повторной явкой для оценки динамики и решении вопроса о продолжении лечения. Пациентка подписала добровольное информированное согласие на описание и публикацию её случая.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для лечения эозинофильного эзофагита, согласно национальным и международным рекомендациям, допустимо использовать аэрозоль флутиказона (по системе впрыск-глоток) [1-3]. Эффективность флутиказона по сравнению с суспензией будесонида составляет 27% и 64% соответственно [15]. В европейских странах зарегистрирован будесонид в таблетках, диспергируемых во рту, который обеспечивает ремиссию в течение 6 недель у 69,6% пациентов, а в течение 12 недель – у 85% [16-17].

Анализируя представленный клинический случай, мы считаем целесообразным отметить несколько частых ошибок диагностики:

1. *Отсутствие биопсии и гистологического исследования на предмет количества эозинофилов в ткани слизистой оболочки.*

Всем пациентам с неспецифическими признаками активного воспалительного процесса (отек слизистой оболочки пищевода, белесый экссудат, линейные продольные борозды), а также с жалобами на дисфагию и нормальной эндоскопической картиной рекомендован забор биопсийного материала для обнаружения эозинофильной инфильтрации [1-3, 14]. При проведении ФЭГДС скопления эозинофильных микроабсцессов выглядят как белый налёт (экссудат) и, в отсутствии настороженности в отношении эозинофильного эзофагита, могут быть ошибочно интерпретированы как проявления кандидоза пищевода [19].

2. *Забор недостаточного количества биоптатов для морфологического исследования.*

Для диагностики эозинофильного эзофагита необходим забор не менее 6 биоптатов (по 3 из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода), т.к. плотность эозинофилии в проксимальном и дистальном отделах значительно варьирует [20].

3. *Невыполнение аллергологического обследования (кожные скарификационные тесты, определение аллерген-специфических IgE в сыворотке крови) при симптомах аллергических заболеваний.*

В настоящее время элиминационные диеты, основанные на результатах аллерготестов, не рекомендованы [1-2, 15]. Это обосновывают тем, что лечение эозинофильного эзофагита с помощью диет, ориентированных на аллерготесты, не превосходит по эффективности эмпирические диеты [21]. Считают, что существуют потенциальные риски в виде развития IgE-опосредованной пищевой аллергии *de novo* при повторном введении исключённого ранее продукта [15].

В настоящее время рекомендованы эмпирическая и элементная диеты [1-2]. Показано, что эмпирическая диета с исключением 2, 4 или 6 групп продуктов (коровье молоко, глютен, морепродукты, орехи, яйца, соя и бобовые) эффективна для достижения клиничко-гистологической ремиссии, исключение 6 групп продуктов приводит к более высоким показателям ремиссии. Эмпирическая диета требует участия опытного врача диетолога в связи с риском развития дефицита нутриентов, микроэлементов, витамина D, кальция, железа, потери массы тела, а также частого проведения ФЭГДС, через 8-12 недель после инициации диеты и, в дальнейшем, при введении каждого нового продукта-триггера в рацион.

Элементная диета, то есть питание на основе аминокислотных смесей, высокоэффективна, в 90,8% случаев достигается ремиссия эозинофильного эзофагита, но она мало применима в реальной клинической практике из-за высокой стоимости и выраженного снижения качества жизни.

Для пациентов, резистентных к терапии вышеуказанными методами, возможно назначение биологических препаратов – дупилумаба, ценакимаба и бенрализумаба, они являются перспективной стратегией для лечения. В настоящее время в РФ рекомендовано рассматривать биологические препараты в качестве терапии у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма).

4. *Сочетание диетического режима с фармакологическим лечением.*

В настоящее время такое сочетание в рутинном порядке не рекомендовано и может быть рассмотрено в случае неэффективности только медикаментозной терапии [1-2].

5. *Назначение медикаментозной терапии на короткий период.*

После индукции ремиссии и прекращения лечения высок риск клинического и гистологического рецидива, вследствие чего рекомендована поддерживающая терапия [1], которая снижает риск развития осложнений, ориентировочная длительность ее составляет 12 месяцев [14, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существуют определенные трудности диагностики и введения пациентов с эозинофильным эзофагитом, связанные в первую очередь с низкой осведомлённостью врачей (гастроэнтерологи, эндоскописты, аллергологи, терапевты) об этом заболевании. Повышение настороженности врачей в отношении этого заболевания может способствовать раннему выявлению, своевременному лечению и улучшению качества жизни пациентов. Например, в Дании, где с 1999 г. по 2010 г. ежегодно отмечали единичные случаи эозинофильного эзофагита, после внедрения протокола взятия биопсии у всех пациентов с дисфагией «по правилу 4-14-14» (взятие по 4 биоптата на расстоянии 4 и 14 см выше пищеводно-желудочного перехода) выявляемость заболевания увеличилась в 50 раз [23]. Примененная нами модификация местной формы для лечения эозинофильного эзофагита – смесь будесонида с крахмалом – оказалась эффективной и хорошо переносилась.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., et al.* British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022; 71 (8): 1459-1487. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326
2. *Драпкина О.М., Кайбышева В.О., Кашин С.В.* Клинические рекомендации «Эозинофильный эзофагит», 2022. [Drapkina O.M., Kaibysheva V.O., Kashin S.V. Clinical recommendations "Eosinophilic esophagitis", 2022. (In Russ)].
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (6): 84-98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28 (6): 84-98. (In Russ)]. doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
4. *Attwood S.E. and Furuta G.T.* Eosinophilic esophagitis: historical perspective on an evolving disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2014; 43 (2): 185-199. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.010
5. *Furuta G.T., Liacouras C.A., Collins M.H., et al.* Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007; 133 (4): 1342-63. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017
6. *Straumann A. and Simon H.U.* Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115 (2): 418-419. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.006
7. *Muir A. and Falk G.W.* Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021; 326 (13). doi: 10.1001/jama.2021.14920
8. *Arias Á. and Lucendo A. J.* Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 14 (11). doi: 10.1080/17474124.2020.1806054
9. *Molina-Infante J., Bredenoord A.J., Cheng E., et al.* Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: An entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016; 65 (3): 524-31. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310991
10. *Dellon E.S., Erichsen R., Baron J.A., et al.* The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: National population-based estimates from Denmark. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41 (7): 662-70. doi: 10.1111/apt.13129
11. *Chang J.W. and Jensen E.T.* Epidemiologic and clinical clues to the etiology of eosinophilic esophagitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2024. doi.org/10.1016/j.iac.2023.12.003
12. *Jensen E.T., Svane H.M., Erichsen R., et al.* Maternal and infant antibiotic and acid suppressant use and risk of eosinophilic esophagitis. *JAMA Pediatr.* 2023; 177 (12): 1285-1293. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.4609
13. *Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., et al.* Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023; 78 (11): 2851-2874. doi: 10.1111/all.15889
14. *Aceves S.S., Alexander J.A., Baron T.H., et al.* Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest. Endosc.* 2022; 96 (4): 576-592.e1. doi: 10.1016/j.gie.2022.05.013
15. *Hirano I., Chan E.S., Rank M.A., et al.* AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1776-1786. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.038
16. *Miehlke S., Schlag C., Lucendo A.J., et al.* Budesonide orodispersible tablets for induction of remission in patients with active eosinophilic oesophagitis: A 6-week open-label trial of the EOS-2 Programme. *United European Gastroenterol J.* 2022; 10 (3): 330-343. doi: 10.1002/ueg2.12220
17. *Lucendo A.J., Miehlke S., Schlag C., et al.* Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019; 157 (1): 74-86.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.02
18. *Rubinstein E., Lee J.J., Fried A., et al.* Comparison of 2 delivery vehicles for viscous budesonide to treat eosinophilic esophagitis in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 59 (3): 317-320. doi: 10.1097/MPG.0000000000000436
19. *Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М. и др.* Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; 8 (1): 58-83. [Kaibysheva

V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M., et al. Eosinophilic esophagitis: current view on the problem and own clinical observations. Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology. 2019; 8 (1): 58-83. (In Russ.]. doi.org/10.17116/dokgastro2019801158

20. Salek J., Clayton F., Vinson L., et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015; 41 (12): 1288-95. doi: 10.1111/apt.13201

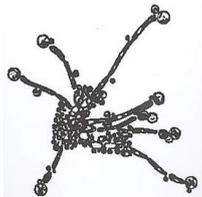
21. Pitsios C., Vassilopoulou E., Pantavou K., et al. Allergy-test-based elimination diets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a systematic review of their efficacy. J. Clin. Med. 2022; 11 (19): 5631. doi.org/10.3390/jcm11195631

22. von Arnim U., Biedermann L., Aceves S.S., et al. Monitoring patients with eosinophilic esophagitis in routine clinical practice - international expert recommendations. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023; 21 (10): 2526-2533. doi: 10.1016/j.cgh.2022.12.018

23. Krarup A.L., Drewes A.M., Ejstrup P., et al. Implementation of a biopsy protocol to improve detection of esophageal eosinophilia: A Danish registry-based study. Endoscopy. 2021; 53 (1). doi: 10.1055/a-1206-0852

Поступила в редакцию журнала 26.02.24

Принята к печати 11.03.24



Для цитирования: Корнишева В.Г., Поликарпова Т.В., Прудникова Д.Ю., Кокулина Ю.П. Ливедоидная васкулопатия у 65-летней пациентки. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 35-40. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-35-40

For citation: Kornisheva V.G., Polikarpova T.V., Prudnikova D.Yu., Kokulina Y.P. Livedoid vasculopathy in a 65-year-old woman. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 35-40. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-35-40

ЛИВЕДОИДНАЯ ВАСКУЛОПАТИЯ У 65-ЛЕТНЕЙ ПАЦИЕНТКИ

**¹Корнишева В.Г. (профессор кафедры)*,
²Поликарпова Т.В. (врач-ревматолог),
²Прудникова Д.Ю. (врач-дерматовенеролог),
¹Кокулина Ю.П. (клинический ординатор)**

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

Ливедоидная васкулопатия – тромбоокклюзионная кожная васкулопатия, проявляющаяся рецидивирующими болезненными изъязвлениями, древовидным ливедо и бледной атрофией. Представлено клиническое наблюдение пациентки 65-ти лет с 13-летним анамнезом обострений в летний период года изъязвлений кожи на нижних конечностях, сопровождающихся ливедо. При гистологическом исследовании кожно-мышечного лоскута выявили расширенные сосуды различных отделов микроциркуляторного русла дермы. Воспалительные инфильтраты отсутствовали. Признаков васкулита, системного поражения соединительной ткани, миозита, миоцитолита не обнаружено. Женщина осмотрена неврологом, выставлен диагноз сенсорной нейропатии. По результатам иммунологического обследования больной поставлен диагноз ливедоидной васкулопатии и назначены таблетки ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с магнием гидроксидом (15,2 мг) по 1 таблетке один раз в сутки. В течение последующих 6 месяцев рецидива язв на голенях отмечено не было. Ливедо на предплечьях разрешилось.

Ключевые слова: ливедоидная васкулопатия, древовидное ливедо, язвы, белая атрофия, сенсорная нейропатия

LIVEDOID VASCULOPATHY IN A 65-YEAR-OLD WOMEN

**¹Kornisheva V.G. (professor of the department),
²Polikarpova T.V. (rheumatologist),
²Prudnikova D.Yu. (dermatovenereologist),
¹Kokulina Y.P. (clinical resident)**

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

Livedoid vasculopathy is a thromboocclusive cutaneous vasculopathy characterized by recurrent painful ulcerations, livedo racemosa and blanch atrophy. A clinical case of a 65-year-old patient with a 13-year history of exacerbations in the summer of ulceration of the skin on the lower extremities, accompanied by livedo racemosa, is presented. Histological examination of the musculocutaneous flap revealed dilated vessels of various parts of the microvasculature of the dermis. There were no inflammatory infiltrates. There were no signs of vasculitis, systemic connective tissue damage, myositis, or myocytolysis. The woman was examined by a neurologist, diagnosed with sensory neuropathy. Based on the results of an immunological examination, the patient was diagnosed with livedoid vasculopathy and prescribed tablets of acetylsalicylic acid (75 mg) with magnesium hydroxide (15,2 mg) 1 tablet once a day. Over the next 6 months, no recurrence of leg ulcers was noted. Livedo on the forearms resolved.

Key words: livedoid vasculopathy, livedo racemosa, ulcers, blanch atrophy, sensory neuropathy

ВВЕДЕНИЕ

Ливедоидная васкулопатия (ЛВ) – хроническое идиопатическое тромбоокклюзионное заболевание неизвестной этиологии с поражением кожи в виде ливедо, рецидивирующих язв и белой атрофии кожи нижних конечностей. Для обозначения этого состояния чаще всего используют диагнозы «белая атрофия», «ливедоидный васкулит». В настоящее время не выявлено связи ЛВ с системными аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системная склеродермия), васкулитами (криоглобулинемия, узелковый полиартериит, эозинофильный васкулит, аортоартериит), гематологическими заболеваниями, хронической венозной недостаточностью, варикозной болезнью.

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

нию. ЛВ относится к редким малоизученным заболеваниям и, как правило, плохо поддается лечению. Васкулопатия может быть сосудистым проявлением тяжелого течения коронавирусной инфекции (coronavirus disease-19, COVID-19) [1]. ЛВ чаще встречается у женщин. Этот повышенный риск развития дерматоза может быть связан с физиологическими состояниями, специфичными для пола, такими как беременность, или с более высокой частотой заболеваний соединительной ткани, состояний гиперкоагуляции и венозного застоя у женщин [2].

Описание клинического случая

Пациентка, 65 лет, больна в течение последних 13-ти лет, когда впервые в области медиальной лодыжки левой нижней конечности без видимой причины появилось язвенное поражение, которому предшествовало в течение предшествующих 10 лет ощущение «внутреннего» дергания в этой области. На протяжении 2 недель язвочка разрешилась после применения мази с антибиотиком. Пациентка не курит. Консультирована дерматологом, хирургом. Через 4 года у женщины появилось ливедо сначала на коже стоп, которое постепенно распространилось до уровня коленных суставов. Через три года летом на второй ноге в области лодыжки возникла новая язва. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов нижних конечностей выявлены признаки атеросклероза большеберцовых артерий. Больной назначено два курса пентоксифиллина. Лечение эффекта не дало. Спустя три года в летний период стали появляться на фоне ливедо множественные язвочки на стопах и голенях. В течение последних лет состояние пациентки ухудшалось, стали более отчетливы боли в области голеней, появились отеки на стопах и продолжали формироваться язвы. В летний период года женщина отмечала подъемы температуры до 38 градусов, со спонтанным снижением и появлением ощущения онемения и жжения в конечностях. При выраженной интенсивности болей больная периодически применяла дексаметазон внутримышечно (в/м) по 1,0 мл 1 раз в 1-2 недели, кеторолака трометамин в/м по 1,0 мл. Постоянно принимала метопролол (эгилок по 12,5 мг x 2 раза в день) по поводу артериальной гипертензии. Неоднократно обращалась к хирургу, флебологу, консультирована дерматологом-онкологом, после чего была рекомендована консультация врача-ревматолога, который с диагнозом некротизирующего васкулита направил пациентку на госпитализацию в ревматологическую больницу.

При осмотре в больнице температура тела пациентки в норме, ливедо на голенях и предплечьях, язвенные дефекты под струпом. При обследовании отсутствовали признаки поражения внутренних органов и лабораторной воспалительной активности.

Не были выявлены отклонения при иммунологическом исследовании (ЦИК, криоглобулины, антинейтрофильные цитоплазматические антитела). Уровень фибриногена в пределах нормы – 3,6 г/л (2,00-4,00). Биохимический анализ крови: С-реактивный белок – 11 мг/л (0,00-10,00); гамма-глутаминтрансфераза – 33,47 ед/л (7,00-32,00); глюкоза – 6,019 ммоль/л (3,3-5,55); билирубин общий – 34,53 мкмоль/л (8,55-20,52); билирубин непрямо́й (свободный) – 26,36 мкмоль/л (1,70-17,10). Общий анализ мочи – в пределах референсных значений. Анализ мочи на суточную потерю белка – 0,25 г/сутки (0,00-0,15). Клинический анализ крови: средний объем эритроцитов – 99,1 фл (79,0-96,0); лимфоциты – 14,6% (пониженные); СОЭ – 8 мм/час (2,0-13,0), остальные показатели – в пределах референсных значений.

При гистологическом исследовании кожного мышечного лоскута обнаружены расширенные сосуды различных отделов микроциркуляторного русла дермы. Воспалительные инфильтраты отсутствовали. Признаков васкулита, системного поражения соединительной ткани, миозита, миоцитолита не наблюдали. При окраске на фибрин имелись небольшие отложения фибрина на эндотелиальной поверхности единичных мелких сосудов.

Пациентка осмотрена неврологом, выставлен диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст. Церебральная васкулопатия. Сенсорная полинейропатия. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, распространенный остеохондроз позвоночника. Также больная консультирована офтальмологом, диагноз: начальная сенильная катаракта, OS невус хориоидеи. Выполнено исследование функции внешнего дыхания с пробой – проба отрицательная. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлены дегенеративные изменения грудного отдела позвоночника. Данных за интерстициальные заболевания легких не получено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены умеренные диффузные изменения печени и диффузные изменения структуры поджелудочной железы.

Учитывая длительность кожного процесса и отсутствие данных за системный васкулит, пациентка направлена в ГорКВД с основным диагнозом: Васкулит, ограниченный кожей? Сопутствующий диагноз: Онихомикоз стоп? Атеросклероз артерий нижних конечностей. Хронический гастрит вне обострения. Желчнокаменная болезнь. Холецистэктомия (2020 г.)

При осмотре пациентки выявлено распространенное древовидное ливедо на нижних конечностях и предплечьях (Рис. 1,2). На тыле стоп, в области лодыжек, с переходом на переднюю поверхность голеней по ходу ливедо имелись геморрагические

корочки. На месте бывших изъязвлений – множественные мелкие рубчики 2-5 мм в диаметре, единичные из которых имели цвет слоновой кости, часть рубцов с явлениями пигментации (Рис. 3).

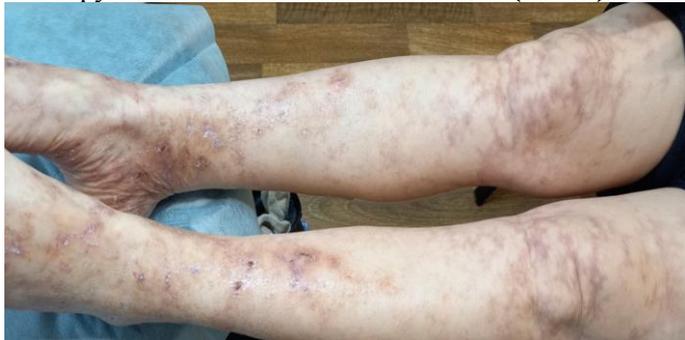


Рис. 1. На тыле стоп, в области лодыжек, с переходом на переднюю поверхность голеней по ходу древовидного ливедо – геморрагические корочки, покрывающие изъязвления, мелкие рубчики.



Рис. 2. Древовидное ливедо (*livedo racemosa*) на конечностях.



Рис. 3. Множественные мелкие рубчики 2-5 мм в диаметре, единичные из которых имеют цвет слоновой кости, часть рубцов с явлениями пигментации.

При пальпации кожи голеней болезненности не выявлено. Ногти 1, 3 пальцев стоп серо-грязного цвета, утолщены, с мелкими поперечными бороздами. Проведено микологическое исследование ногтевых чешуек 1, 3 пальцев стоп. При микроскопии грибы не обнаружены. Для исключения васкулита, антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки (СКВ) пациентке назначено исследование крови на антитела к кардиолипину (аКЛ IgM, аКЛ IgG), антитела к β 2-гликопротеину ($\alpha\beta$ 2-ГП IgG, $\alpha\beta$ 2-ГП IgM, волчаночный антикоагулянт, ревматоидный фактор, антистрептолизин-О, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор. После получения отрицательных результатов обследования был выставлен диагноз ливедоидной васкулопатии. Сопутствующий диагноз: Ониходистрофия 1, 3 пальцев стоп. Назначено лечение: таблетки ацетилсалициловой кислоты – 75 мг с магнием гидроксидом – 15,2 мг (кардиомагнил), по 1 таблетке один раз в сутки. Наружно: на корочки – 0,05% раствор хлоргексидина, на кожу голеней – крем-эмолент; на ногтевые пластинки – лосьон для ногтей на основе хитозана. В течение последующих 6 месяцев рецидива язв на голенях не отмечено. Ливедо на предплечьях разрешилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ливедоидная васкулопатия (ЛВ) относится к редким малоизученным заболеваниям, плохо поддается лечению, в том числе антикоагулянтами, глюкокортикоидами и цитостатиками. Впервые ассоциация ливедо с язвами летнего времени была описана Feldaker M. и соавторами в 1955 г. [3]. ЛВ является орфанным заболеванием, частота встречаемости которого оценивается в 1:100 000; чаще встречается у женщин в возрасте от 32 лет до 53 лет. Эпидемиологические данные также свидетельствуют о том, что адекватная диагностика и лечение ЛВ задерживаются в среднем на 5 лет [2]. У представленной нами пациентки первые симптомы в виде неприятных ощущений в области лодыжки появились за 10 лет до первого изъязвления, и диагноз ЛВ был выставлен спустя только 13 лет после начала болезни.

Патогенез ЛВ еще полностью неизвестен. Первоначально это заболевание было расценено как васкулит. В основе патологического процесса лежат гиалинизация сосудов кожи и микротромбозы, но не лейкоцитокластический васкулит, поэтому ЛВ в настоящее время расценивается как окклюзионная васкулопатия [1]. Изменения, происходящие в местном или системном механизмах контроля коагуляции, приводят к образованию фибриновых тромбов в поверхностных сосудах дермы. Тромботический эффект возникает в результате дефектов активации плазминогена эндотелиальных клеток, дисфункции тромбоцитов или усиленного образования фибрина.

Тромбоз кожных сосудов является причиной поверхностной ишемии и некроза тканей, что вызывает изъязвления и сопровождается изнурительной болью. Низкая тканевая перфузия также приводит к плохому заживлению язв. При ЛВ выявлено эндотелиальное повреждение, сопровождающееся дисфункцией и снижением продукции или активности закиси азота в эндотелиальных клетках. Важную роль играет повышенное перфузионное давление в лодыжках [1, 2, 4]. В представленном нами клиническом случае при гистологическом исследовании был исключен васкулит, а наличие расширенных сосудов дермы и отложения фибрина в них позволило подтвердить диагноз ЛВ.

ЛВ можно разделить на первичную (идиопатическую) и вторичную. У пациентов с ЛВ выявлены различные наследственные нарушения коагуляции, в частности, мутации фактора V Лейдена, мутации гена протромбина G20210A, полиморфизм гена PAI-1 (кодирует белок – эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена-1), дефицит протеина C, гипергомоцистеинемия [1]. В развитии ЛВ могут участвовать наследственные и приобретенные нарушения свертываемости крови, включая полиморфизмы метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), протромбина и фактора V [2]. Обнаружена связь между ЛВ и генетическими вариантами. Наиболее распространенным оказался ген PAI-1-675 4G/5G, составивший 85,26% (81/95). Гетерозиготный 4G/5G был основным генотипом, PAI-1 A844G, MTHFR C677T и MTHFR A1298C – вторыми, третьими и четвертыми наиболее распространенными вариантами. У пациентов с ЛВ из Европы, Северной и Южной Америки преимущественно присутствовали гены протромбина G20210A и фактора V G1691A. Распределение вариантов зависит от географического или этнического происхождения [5]. Некоторые механизмы этиопатогенеза ЛВ и ливедоидных поражений, связанных с COVID-19, имеют сходные особенности [1, 2]. Описан рецидив ЛВ, вызванный COVID-19, у 34-летней пациентки без других сопутствующих заболеваний или нарушений свертываемости крови [6].

Типичная клиническая картина ЛВ состоит из трех основных признаков: древовидное ливедо (*livedo racemosa*), изъязвление кожи и белая атрофия. У нашей больной было выражено древовидное ливедо, и на месте бывших язв имелись мелкие рубцы белого цвета (Рис.1-3). Осмотр проводили в ноябре, а обострение заболевания с развитием язв на фоне повышения температуры было летом, и, как отмечала пациентка, язвы на коже нижних конечностей появлялись только в летние месяцы. Такое течение дерматоза характерно для ЛВ, это так называемые «летние язвы».

Древовидное ливедо отличается яркими, эритематозно-пурпурными линиями, что обусловлено нарушением перфузии кожной микроциркуляции [1, 2, 4-8]. Различают два варианта ливедо: сетчатое (*livedo reticularis*, мраморная кожа) и древовидное (*livedo racemosa*). В первом случае неравномерная синюшная окраска кожи имеет сетчатый рисунок (замкнутые ячейки), исчезает при надавливании/согревании, локализуется в области туловища, верхних и нижних конечностей, во втором – древовидном (ячейки разомкнуты) не исчезает при надавливании/согревании, локализуется преимущественно в области стоп, голеней, бедер, ягодиц, реже – в области туловища и верхних конечностей. Ливедо возникает как при поражении артериол (нарушение притока крови к коже или повышение вязкости крови), так и при поражении венул (нарушение оттока крови). При этом в сосудах поверхностного венозного сплетения снижается насыщение крови кислородом, и возникает цианоз. Сетчатое ливедо часто обусловлено спазмом артериол и может представлять собой физиологическую реакцию, например при охлаждении кожи. Древовидное ливедо в большинстве случаев связано с постоянной обтурацией глубоких сосудов кожи, и поэтому является характерным симптомом окклюзионных васкулопатий [7].

ЛВ – не единственное заболевание, при котором можно наблюдать древовидное ливедо; однако клинически это обычно расценивается как ее раннее проявление. Сетчатое и древовидное ливедо предшествуют изъязвлению. Другими важными первичными признаками являются пурпурные пятна, папулы, сетчатая или звездчатая пурпура (особенно считающаяся отличительным признаком поражения). Они часто располагаются на лодыжках, тыле стоп и нижних конечностях и обычно возникают симметрично. Может встречаться ливедо и на верхних конечностях, что имело место у нашей пациентки (Рис. 2). После ливедо появляются острые, болезненные и небольшие перфорированные язвы, покрытые коркой. Язвы характерны для активной стадии заболевания. Мучительная боль предшествует образованию язв, которые имеют перфорированный внешний вид в перималлеолярной области, заживают в течение 3-4 месяцев с белой атрофией округлой или звездчатой формы [2, 4]. Белые атрофические рубцы окружены гиперпигментацией и телеангиэктазиями.

Помимо кожных проявлений, у лиц с ЛВ может развиваться периферическая нейропатия, частота встречаемости которой составляет 12,73% [9]. По данным Gao Y., Jin H., доля пациентов, сообщивших о сезонном ухудшении симптомов, была достоверно выше при ЛВ с периферической нейропатией, чем при с ЛВ без нейропатии [9]. Неврологические симптомы обычно отстают от кожных проявлений.

Среднее время между появлением поражений кожи и неврологических симптомами составляет 38,3 месяцев (диапазон – от 3 месяцев до 12 лет). Периферическая нейропатия является потенциальным осложнением ЛВ [9]. Нашей пациентке после осмотра неврологом был выставлен диагноз сенсорной полинейропатии нижних конечностей, проявляющейся расстройством чувствительности, онемением, ощущением покалывания или жжения. На момент осмотра в диспансере больная эти жалобы не предъявляла. Пальпация кожи голеней болезненности не вызывала. Воспалительные явления находилась в стадии разрешения.

Для подтверждения диагноза ЛВ необходимо проведение биопсии, которая позволит исключить васкулит. Идеальным типом биопсии является веретенообразная инцизионная биопсия, включающая подкожный жир. В качестве альтернативы может быть выполнена пункционная биопсия диаметром 4-6 мм. Лучшее место для биопсии – край новой язвы; образец для биопсии должен содержать 2-3 мм маргинальной кожи и возможную язву [2].

Характерные гистологические данные включают утолщение (эндотелиальную пролиферацию) или гиалинизированную дегенерацию субинтимального слоя поверхностных сосудов дермы наряду с внутрипросветными отложениями фибрина, тромбозом, экстравазацией эритроцитов и скудной периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией. На ранних стадиях поражения в мелких сосудах дермы обнаруживаются внутрипросветные гиалиновые тромбы. На поздних стадиях заболевания отмечаются утолщение и гиалинизация стенок сосудов с отеком и пролиферацией эндотелия, а также наличие внутрипросветных фибриновых тромбов, дермального склероза и рубцевания [1, 2]. Признаков истинного васкулита в виде лейкоцитарного инфильтрата стенок сосудов не наблюдается. Таким образом, гистопатологические данные позволяют классифицировать ЛВ как васкулопатию, а не как некротизирующий васкулит, опосредованный иммунными комплексами [1, 2, 4, 7]. Рутинные лабораторные и иммунологические исследования, определение показателей гемостаза при ЛВ, как правило, не выявляют отклонений.

Наиболее частыми заболеваниями, для течения которых характерны изъязвления кожи и ливедо и с которыми следует проводить дифференциальный диагноз, являются СКВ, антифосфолипидный синдром, системная склеродермия, криоглобулинемический васкулит, узелковый полиартериит, болезнь Бехчета, болезнь Бюргера (облитерирующий тромбангиит), эозинофильный васкулит, гематологические заболевания, хроническая венозная недостаточность [2, 4]. При проведении обследования у нашей больной эти заболевания были исключены.

Лечение ЛВ не разработано, для каждого пациента оно подбирается индивидуально. Часто заболевание рецидивирует после прекращения терапии. Обычно необходимо длительное лечение. Существует множество методов терапии с разной степенью успеха. В качестве первой линии назначают антиромбоцитарные препараты (аспирин, пентоксифиллин, дипиридамол) или антикоагулянты (ривароксабан, варфарин). В случае неэффективности применяют препараты второй линии (анаболические стероиды, внутривенный иммуноглобулин, ПУВА). К препаратам третьей линии относятся противовоспалительные средства (дапсон, колхицин, гидроксихлорохин), тканевой активатор плазминогена, иммуносупрессивная терапия, ингибиторы янускиназ (барицитиниб). При наличии острой фазы язвенного процесса рекомендуются ривароксабан, эноксапарин, гипербарическая кислородная терапия, цилостазол и даназол [2, 4, 8]. В связи с тем, что у нашей пациентки язвы уже заэпителизовались, в качестве монотерапии первой линии была назначена ацетилсалициловая кислота (75 мг) с магнием гидроксидом (15,2 мг). Это средство препятствует тромбообразованию, действует на этапе свертывания крови, когда происходит слипание тромбоцитов, подавляет агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, а также уменьшает способность склеивания и прилипания их к поверхностному внутреннему слою сосудов. Назначенное лечение было эффективным. В течение последующих 6 месяцев рецидива заболевания не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

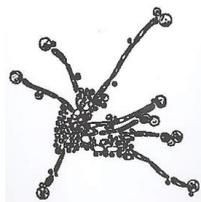
Ливедоидная васкулопатия – редкое, медленно прогрессирующее заболевание, поражающее преимущественно женщин. Редкость данной патологии создает трудности в ранней диагностике и, соответственно, в своевременном назначении адекватного лечения. Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия – основное в лечении ливедоидной васкулопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова Т.В., Насонов Е.В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. Клиническая медицина. 2020; 98 (5): 325-333. [Beketova T.V., Nasonov E.V. Vasculopathy in patients with severe COVID-19 infection. Clinical Medicine (Russian Journal). 2020; 98 (5): 325-333. (In Russ.)]. doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333
2. Bilgic A., Ozcobanoglu S., Bozca B.C., Alpsoy E. Livedoid vasculopathy: A multidisciplinary clinical approach to diagnosis and management. Int. J. Womens Dermatol. 2021; 7 (5Part A): 588-599. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.08.013
3. Feldaker M., Hines E.A. Jr., Kierland R.R. Livedo reticularis with summer ulcerations. AMA Arch. Derm. 1955; 72: 31-42.
4. Seguí M., Llamas-Velasco M. A comprehensive review on pathogenesis, associations, clinical findings, and treatment of livedoid vasculopathy. Front. Med. 2022; 9: 993515. doi: 10.3389/fmed.2022.993515
5. Gao Y., Jin H. Livedoid vasculopathy and its association with genetic variants: a systematic review. Int. Wound J. 2021; 18: 616-25. doi:10.1111/iwj.13563
6. Valentim F.O., Tsutsui G.M., Miot H.A. Recrudescence of livedoid vasculopathy induced by COVID-19. Int. J. Dermatol. 2021; 60 (5): e185-e187. doi: 10.1111/ijd.15423
7. Самцов А.В, Белоусова И.Э., Хайрутдинов В.Р., Патрушев А.В. Сосудистые болезни кожи. Изд-во ГЭОТАР-медиа, 2022; с.200. [Samtsov A.V., Belousova I.E., Khairutdinov V.R., Patrushev A.V. Vascular diseases of the skin. GEOTAR-media Publishing House, 2022; p.200. (In Russ)].
8. Gardette E., Moguelet P., Bouaziz J.D., et al. Livedoid vasculopathy: A French observational study including therapeutic options. Acta Derm. Venereol. 2018; 98 (9): 842-847. doi: 10.2340/00015555-2965
9. Gao Y., Jin H. Livedoid vasculopathy and peripheral neuropathy: A retrospective cohort study of 55 Chinese patients and literature review. Int. Wound J. 2023; 20 (5):1498-1505. doi:10.1111/iwj.14004

Поступила в редакцию журнала 02.02.24

Принята к печати: 12.02.24



Для цитирования: Милявская И.Р., Леина Л.М., Минеева О.К., Павлова Н.В., Сергеева И.С. Чесотка у грудных детей. Клинический случай. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 41-45. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-41-45

For citation: Milyavskaya I.R., Leina L.M., Mineeva O.K., Pavlova N.V., Sergeeva I.S. Scabies in infants. Clinical case. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 41-45. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-41-45

ЧЕСОТКА У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Милявская И.Р. (доцент), Леина Л.М. (доцент)*, Минеева О.К. (дерматовенеролог), Павлова Н.В. (зав. отделением), Сергеева И.Ю. (врач-инфекционист)

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

*Чесотка – заразное паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, являющимся внутрикожным паразитом человека. Заболеваемость остается достаточно высокой. Чесотка встречается у лиц любого возраста, однако дети в возрасте до двух лет и пожилые люди подвергаются наибольшему риску. Особые сложности в диагностике заболевания бывают у детей грудного возраста, у которых клиническая картина отличается от взрослых, в частности, при дифференциальном диагнозе с атопическим дерматитом. Представляем ребенка 4-х месяцев, больного чесоткой, в сочетании с атопическим дерматитом. В настоящее время наиболее эффективным и нетравматичным методом диагностики чесотки у детей является дерматоскопия. При дерматоскопии чесоточного хода, который выглядит как беловатая линия, в месте выхода самки клеща (концевая папула) можно выявить небольшую, темно-коричневую дельтаобразную структуру, которая является телом взрослой самки клеща.*

Ключевые слова: кожный зуд, чесоточные ходы, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, атопический дерматит

SCABIES IN INFANTS. CLINICAL CASE

Milyavskaya I.R. (associate professor), Leina L.M. (associate professor), Mineeva O.K. (dermatovenerologist), Pavlova N.V. (head of the infectious diseases department), Sergeeva I.Yu. (infectious diseases doctor)

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

*Scabies is a contagious parasitic skin disease caused by the scabies mite *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, which is an intradermal parasite of humans. The incidence of scabies remains quite high. The disease occurs in people of all ages, but children under two years of age and older adults are at greatest risk. Particular difficulties in diagnosing scabies occur in infants, whose clinical picture differs from adults. They often have difficulties in differential diagnosis with atopic dermatitis. We present a 4-month-old child with scabies, combined with atopic dermatitis. Currently, the most effective and non-traumatic method for diagnosing scabies in children is dermatoscopy. Dermoscopy of the scabies burrow, which appears as a whitish line, at the exit site of the female mite (terminal papule) reveals a small, dark brown delta-shaped structure, which is the body of the adult female mite.*

Key words: intractable pruritus, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, serpiginous burrows, atopic dermatitis

Чесотка – заразное паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, который является внутрикожным паразитом человека. Эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости чесоткой, в том числе в странах с высоким уровнем жизни. Заболеваемость чесоткой в Российской Федерации в 2018 г. составила 15,0 на 100 000 населения, в 2017 г. – 15,5; детей 0-14 лет в 2018 г. – 25,6 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, в 2017 г. – 27,3 [1-3]. Чесотка встречается у лиц любого возраста, однако дети в возрасте до двух лет и пожилые люди подвергаются наибольшему риску.

Чесоточный клещ (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*) является облигатным паразитом, поражающим исключительно людей. Самки клещей имеют размеры 0,3 x 0,4 мм и примерно в два раза крупнее самцов. На коже человека самцы клещей ищут неоплодотво-

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

ренную самку, спариваются на поверхности кожи и вскоре после этого погибают. Оплодотворенные самки клещей сильными челюстями прокладывают туннелеобразные ходы в роговом слое эпидермиса. Этот процесс обычно занимает от 20 до 30 минут и облегчается секрецией протеолитических ферментов, растворяющих роговой слой. Самки продолжают свой путь со скоростью от 0,1 до 5 мм всю свою оставшуюся жизнь, что составляет примерно от 4-х до 8 недель, откладывая 40-50 яиц. Через 3-4 дня из яиц вылупляются личинки, которые спустя 10-14 дней превращаются во взрослых особей. При классической чесотке на коже у одного пациента живут от 10 до 15 самок клеща. Это связано с механическим удалением клещей путем расчесывания и иммунными реакциями хозяина [2, 4].

Самка находится на границе рогового и зернистого слоя и питается сывороткой крови хозяина. По мере проникновения в кожу она выделяет вещества, которые вызывают воспалительные и иммунные реакции у хозяина, а также вещества, которые могут подавлять эти реакции, позволяя клещам обходить защитные механизмы кожи человека. Это помогает клещам изначально выжить в коже хозяина и создать популяцию. Самка клеща, располагаясь в межклеточном пространстве, выделяет растворимые вещества (слизю, ферменты и гормоны линьки, азотные экскреторные материалы), обладающие антигенной и фармакологической активностью, которые диффундируют в жидкость, омывающую клетки эпидермиса и дермы. Эти вещества вызывают реакции клеток кожи, в том числе кератиноцитов, фибробластов, макрофагов, тучных клеток, лимфоцитов, клеток Лангерганса и других дендритных клеток, а также эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла [2].

Инкубационный период при чесотке в случае первого заражения составляет 3-4 недели, а при реинфекции он значительно сокращается. Дети заражаются чесоткой обычно от взрослых членов семьи, обслуживающего персонала или от других детей. Основным путем заражения у грудных детей – прямой контакт с кожей матери.

Основными клиническими проявлениями чесотки являются кожный зуд, определенная локализация и своеобразный характер высыпаний. Зуд беспокоит больного преимущественно ночью и возникает в результате сенсибилизации организма к продуктам жизнедеятельности клеща. Элементы сыпи локализуются в межпальцевых складках и на боковых поверхностях пальцев кистей, в области сгибательных поверхностей конечностей, на боковых поверхностях туловища, внизу живота и вокруг пупка, на ягодицах, в перианальной области, у мужчин – у корня полового члена. У взрослых и детей старшего возраста лицо и волосистая часть головы свободны от поражения.

Высыпания представлены парными папулами, серопапулами (папуло-везикулами), иногда везикулами, между которыми виден чесоточный ход в виде беловатой или сероватой чуть возвышающейся линии длиной до 1 см. В более крупном (слепом) конце чесоточного хода находится самка клеща, которую можно увидеть в виде черной точки.

Клинические проявления у новорожденных и детей грудного возраста значительно отличаются от течения этого заболевания у взрослых. У новорожденных и детей первых месяцев жизни чесоточные элементы сыпи разбросаны по всему телу, могут встречаться даже на лице и волосистой части головы. Высыпания и чесоточные ходы у них часто локализуются на ладонях и подошвах, особенно в области тыльной поверхности стоп и на их внутреннем своде. В отличие от взрослых, у маленьких детей клиника заболевания обычно проявляется экссудативными элементами – отечными серопапулами и пузырьками, чем может напоминать картину стропулюса [1, 2]. Нередко развивается экзематизация. У детей, которых купают ежедневно, чесоточные ходы едва заметны, чаще всего их можно видеть только на подошвах, где роговой слой более развит и разрушение ходов задерживается. В тех случаях, когда чесоточные ходы плохо видны, их можно легко обнаружить путем смазывания участков кожи анилиновым красителем, при этом они ярко выделяются на фоне неизменной кожи.

Течение болезни часто осложняется присоединением вторичной гнойной инфекции (золотистый стафилококк или β -гемолитический стрептококк группы А) и появлением пиоаллергидов. Все это затрудняет диагностику чесотки [1].

У 7-10% пациентов наблюдается постскабиозная лимфопазия, которая проявляется появлением узелков или, даже, узлов диаметром 5-20 мм, красноватого или коричневатого цвета. Узелки обычно немногочисленны, чаще локализуются на половом члене, в области мошонки, в подмышечных впадинах.

Постскабиозные узелки – редкий клинический признак чесотки. Это чрезвычайно зудящие папулы ярко-розового цвета, которые могут сохраняться даже после излечения. Зуд наиболее интенсивен ночью [5]. Обычно постскабиозные узелки локализуются на половом члене, мошонке, в паху, на ягодицах и в подмышечных складках. Эти элементы не содержат живых клещей и не указывают на активную инвазию [2, 6]. Скорее, они представляют собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа на сохранные части клещей, яйца и/или фекальные гранулы. [7]. Некоторые исследователи предполагают, что это состояние также может быть связано с более глубоким проникновением клеща из эпидермиса в дерму, что приводит к более выраженной воспалительной реакции [8]. После лечения 80% узелков

разрешаются в течение 3 месяцев, оставляя гиперпигментацию.

Диагноз чесотки, прежде всего, ставится клинически. Для его подтверждения необходимо провести соскоб с кожи с последующей микроскопией с целью обнаружения чесоточного клеща. Хотя соскоб с кожи является простой процедурой, однако один только вид скальпеля может вызвать беспокойство ребенка. В настоящее время наиболее эффективным и нетравматичным методом диагностики чесотки является дерматоскопия [9-12]. При дерматоскопии чесоточного хода, который выглядит как беловатая линия, в месте выхода самки клеща (концевая папула) можно выявить небольшую, темно-коричневую дельтаобразную структуру, которая является телом взрослой самки клеща. К другим диагностическим признакам относится чесоточный ход, наполненный яйцами, которые при дерматоскопии выглядят как «нить жемчуга» [10]. Дируу А. и др. обнаружили, что чувствительность дерматоскопии для диагностики чесотки (91%) сопоставима с обычным микроскопическим исследованием кожи путем соскоба (90%) [11]. Большое значение в диагностике заболевания имеет осмотр матерей и других лиц, ухаживающих за больным ребенком. Если обнаружить клеща не удастся, а клиника заболевания не позволяет исключить чесотку, проводят лечение *ex juvantibus* (пробное лечение).

Приводим наше клиническое наблюдение.

Ребенок 4-х месяцев проходил лечение в детской больнице г. Санкт-Петербурга по поводу атопического дерматита, осложненного вторичной пиодермией, в ноябре-декабре 2023 г. В ходе обследования была обнаружена сенсibilизация к белку коровьего молока (14%). Общий IgE – 355 МЕ/мл. Пациент был переведен на смесь Альфаре аллерджи, получал капли Фенистил, наружно – крем Пимекролимус. У матери ребенка в догоспитальном периоде была выявлена чесотка, по поводу которой она лечилась эмульсией бензил-бензоата и, с ее слов, обрабатывала бензил бензоатом кожу ребенка. С 18.12 по 28.12.24 г. лечился в стационаре по поводу ОРВИ, бронхита. В начале января произошло резкое обострение атопического дерматита, присоединилась вторичная инфекция, ребенок был госпитализирован повторно. Получал цефтриаксон (400 мг) внутримышечно (в/м), супрастин в/м, преднизолон (15 мг) в/м, наружную терапию топическими кортикостероидами и эмолиентами. На отделении мальчик был консультирован дерматологом. На основании клинической картины была заподозрена чесотка, и пациента перевели в инфекционное отделение Педиатрического университета.

При поступлении: состояние ребенка средней степени тяжести. Поражение кожи универсальное,

локализация – на лице, волосистой части головы, на туловище и конечностях, включая ладони и подошвы. Высыпания представлены обильной, местами сливающейся разновеликой, преимущественно милиарной и лентикулярной папулезной сыпью, местами – с характерными парно расположенными папуло-везикулами (Рис. 1).



Рис. 1. На коже – процесс распространенный. Видны множественные темно-розовые папулы, папуловезикулы и пустулы.

На лице наблюдали яркую отечную эритему, на волосистой части головы – массивные серозно-гнойные корки, склеивающие волосы, трещины (Рис. 2).



Рис. 2. Массивные серозно-гнойные корки на волосистой части головы.

Кожа ладоней и подошв инфильтрирована, уплотнена, ярко-красного цвета (Рис. 3). В области запястий обилие парно расположенных элементов, множество эксфолиаций. На подошвах умеренная сухость, парные папулезные высыпания. Отечность и гиперемия околоногтевых валиков больших пальцев стоп.



Рис. 3. Кожа ладоней и подошв инфильтрирована, уплотнена, ярко-красного цвета. В области запястий – обилие парно расположенных элементов, множество эксфолиаций.

В клинике была произведена дерматоскопия (Рис. 4). Отмечались характерные дерматоскопические проявления – длинный туннель с изгибами. В конце туннеля темная треугольная структура – голова самки чесоточного клеща и более светлое овальное тело. Вдоль чесоточного хода по краю туннеля видны были серо-черные линии, представляющие собой фекалии, содержащие меланин.

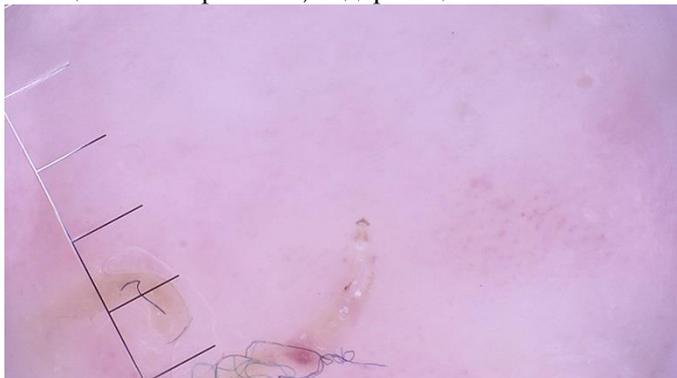


Рис. 4. Характерные дерматоскопические проявления: длинный туннель с изгибами; в конце туннеля темная треугольная структура – голова самки чесоточного клеща и более светлое овальное тело; вдоль чесоточного хода по краю туннеля видны серо-черные линии, представляющие собой фекалии, содержащие меланин.

При обследовании в инфекционном отделении в клинической анализе крови наблюдали лейкоцитоз до 20×10^9 , эозинофилы – 40%. Общий IgE составил 3240 МЕ/мл. Ребенок на отделении находился с ма-

мой, внешний вид которой не исключал наличие у нее социально значимых проблем. На коже туловища, преимущественно в области живота и молочных желез, отмечали обильную грубую лихеноидную сыпь (с концентрацией на молочных железах) по типу чесоточной лимфоплазии. Кроме этого, в межпальцевых промежутках и на боковых поверхностях туловища располагались типичные парные серопапулы.

На основании анамнеза, клинической картины заболевания и дерматоскопии ребенку был поставлен диагноз: чесотка, осложненная вторичной пиококковой инфекцией; сопутствующий – атопический дерматит. На отделении пациент получал следующее лечение: 5% серная масляная взбалтываемая взвесь в течение 5 дней для лечения чесотки. Системная терапия: преднизолон в/м 15 мг в сутки, амоксициллин в/м, супрастин в/м. На фоне проводимого лечения отмечена значительная положительная динамика в течении кожного процесса. Полностью освободилась от высыпаний кожа ладоней и подошв, очистилась от корок волосистая часть головы, исчезли парные элементы и грубые лихеноидные элементы. Однако проявления атопического дерматита сохранялись в виде яркой эритемы на щеках и эритемато-сквамозных очагов на туловище в области груди и спины.

ОБСУЖДЕНИЕ

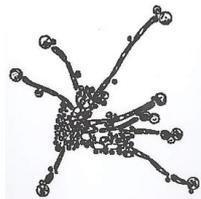
Клиническая картина чесотки зависит от возраста пациента, иммунологического статуса и наличия у него сопутствующих заболеваний. Это зачастую затрудняет раннюю диагностику и лечение. У грудных детей чесотка нередко носит распространенный характер, высыпания локализуются на туловище, лице, часто – на ладонях и подошвах, в отличие от взрослых и детей старшего возраста. Чесотку называют «великим имитатором», ее клинические проявления совпадают с таковыми у ряда других дерматозов. Неонатальную и чесотку у грудных детей можно диагностировать на основании анамнеза, характерной клинической картины заболевания – наличия парных папулезных высыпаний и ходов и осмотра родителей [13]. Прямое дерматоскопическое исследование неповрежденных ходов показывает наличие дельтовидных структур – головы самки клеща. Особенностью нашего случая является раннее начало заболевания (в возрасте до 3-х месяцев), осложненного пиодермией, и сочетание чесотки с атопическим дерматитом, протекающим с эозинофилией в крови и высоким уровнем Ig E, что представляло собой трудности постановки правильного диагноза. Показаны возможности дерматоскопии как эффективного и нетравматичного метода при диагностике чесотки у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Детская дерматовенерология: учебник под ред. проф. И.А. Горланова*. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017: 148-149. [Pediatric dermatovenerology: textbook edited by Prof. I.A. Gorlanov. M.: GEOTAR-Media, 2017: 148-149. (In Russ.)].
2. *Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F.* Scabies: A Neglected Global Disease. *Curr. Pediatr. Rev.* 2020; 16 (1): 33-42. doi.org/10.2174/1573396315666190717114131
3. *Чесотка*. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Проект. [Scabies. Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Project. (In Russ.)].
4. *Shmidt E., Levitt J.* Dermatologic infestations. *International Journal of Dermatology*. 2012; 51: 131-41. doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05191.x
5. *Chandler D.J., Fuller L.C.* A review of scabies: an infestation more than skin deep. *Dermatology (Basel)* 2019; 235 (2): 79-90. doi.org/10.1159/000495290
6. *Shimose L., Munoz-Price L.S.* Diagnosis, prevention, and treatment of scabies. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15 (5): 426-31. doi.org/10.1007/s11908-013-0354-0
7. *Yanes D.A., Faith E.F.* Nodular scabies: a persistent nodular eruption. *Dermatol. Online. J.* 2018; 24 (8): 18. doi.org/10.5070/D3248041135
8. *Tesner B., Williams N.O., Brodell R.T.* The pathophysiologic basis of scabietic nodules. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57 (2): 56-7. doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.006
9. *Guan Z., Bi T., Li Q.* Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features of children scabies. *Skin Res. Technol.* 2023; 29 (9): e13459. doi: 10.1111/srt.13459
10. *Rubegni P., Mandato F., Risulo M., et al.* Non-invasive diagnosis of nodular scabies: the string of pearls sign. *Australas J. Dermatol.* 2011; 52: 79. doi.org/10.1111/j.1440-0960.2010.00686.x
11. *Dupuy A., Dehen L., Bourrat E., et al.* Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: 53-62. doi.org/10.1016/j.jaad.2006.07.025
12. *Haliasos E.C., Kerner M., Jaimes-Lopez N., et al.* Dermatoscopy for the pediatric dermatologist. Part 1: Dermatoscopy of pediatric infectious and inflammatory skin lesion and hair disorders. *Pediatric dermatology* 2013; 30 (2): 163-71. doi.org/10.1111/pde.12097
13. *Hill T.A., Cohen B.* Scabies in babies. *Pediatr. Dermatol.* 2017; 34 (6): 690-694. doi.org/10.1111/pde.13255

Поступила в редакцию журнала 09.02.24

Принята к печати: 29.02.24



Для цитирования: Оганесян Э.Г., Гусева А.О., Чилина Г.А., Тараскина А.Е., Васильева Н.В. Термотолерантность и галотолерантность *Candida auris* – ключи для видовой идентификации? Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 46-53. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-46-53

For citation: Oganesyanyan E.G., Guseva A.O., Chilina G.A., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V. Thermotolerance and halotolerance of *Candida auris* – keys for species identification? Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 46-53. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-46-53

ТЕРМОТОЛЕРАНТНОСТЬ И ГАЛОТОЛЕРАНТНОСТЬ *CANDIDA AURIS* – КЛЮЧИ ДЛЯ ВИДОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ?

Оганесян Э.Г. (аспирант)*, Гусева А.О. (студент), Чилина Г.А. (зав. лаб.), Тараскина А.Е. (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 приведены результаты исследования гало- и термотолерантности клинических изолятов *Candida auris* (n=112), принадлежащих к Южно-Азиатской (I) кладе, с целью оценки их потенциала в качестве диагностического маркера по отношению к другим клинически значимым и близкородственным видам. (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *Meyerozyma guilliermondii*, *Meyerozyma guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii*, *C. intermedia*, *C. sake*, *C. dobushaemuloni*, *C. famata*, *C. haemulonis*, *Saccharomyces kluyveri*). Установлено, что тесты для исследования только этих биологических свойств *C. auris* оказались недостаточно надежными в качестве индикаторов для точной идентификации вида.*

Ключевые слова: *Candida auris*, термотолерантность, галотолерантность

THERMOTOLERANCE AND HALOTOLERANCE OF *CANDIDA AURIS* – KEYS FOR SPECIES IDENTIFICATION?

Oganesyanyan E.G. (postgraduate student), Guseva A.O. (student), Chilina G.A. (head of the laboratory), Taraskina A.E. (head of the 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 the results of the study of halo- and thermotolerance of clinical isolates of *Candida auris* (n=112), belonging to the South Asian (I) clade, in order to assess their potential as a diagnostic marker in relation to other clinically relevant and closely related species. (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *Meyerozyma guilliermondii*, *Meyerozyma guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii*, *C. intermedia*, *C. sake*, *C. dobushaemuloni*, *C. famata*, *C. haemulonis*, *Saccharomyces kluyveri*). It was found that tests to investigate only these biological properties of *C. auris* were not sufficiently reliable as indicators for accurate identification of the species.*

Key words: *Candida auris*, thermotolerance, halotolerance

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивой тенденцией в последние 10 лет во многих странах является рост случаев инвазивного кандидоза (ИК), обусловленного *Candida auris*, в том числе во время пандемии COVID-19 [1]. *Candida auris* – это аскомицетовые дрожжи с множественной лекарственной устойчивостью, которые могут вызывать тяжелые инвазивные грибковые инфекции и способствовать возникновению трудно ликвидируемых внутрибольничных вспышек. Этот возбудитель инвазивного кандидоза признан серьезной угрозой для здравоохранения во всем мире, что отражено в перечне грибковых патогенов ВОЗ при ранжировании приоритетности [2]. Проблема диагностики ИК, вызванного *C. auris*, заключается в частой ошибоч-

* Контактное лицо: Оганесян Элина Григорьевна, e-mail: ellina.oganesyan@gmail.com

ной идентификации возбудителя с близкородственными видами, такими как *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*), *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, что происходит вследствие использования стандартных биохимических методов и коммерчески доступных тестов. Надежные методы индикации и идентификации *Candida* spp.: генетические (полимеразная цепная реакция – ПЦР, ДНК-секвенирование) и физико-химические (MALDI-TOF-масс-спектрометрия – Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass-Spectrometry) не всегда доступны [3]. Известно, что отличительной особенностью *C. auris* по сравнению с близкородственными видами, кроме устойчивости к повышенной температуре (до 42 °С), является солеустойчивость [4]. Поскольку заболеваемость грибковыми инфекциями имеет тенденцию к росту, способность грибов выдерживать температуру выше 37°С вызывает определенную тревогу, так как все больше микроскопических грибов-сапробов могут адаптироваться к температурам млекопитающих, тем самым увеличивая количество и расширяя диапазон потенциально патогенных грибов. Среди важных факторов, влияющих на эпидемиологию микозов, следует отметить высокую миграционную активность населения и климатические изменения (глобальное потепление), приводящие к распространению патогенных микромицетов в новые географические регионы, в том числе эндемичных грибов (*Coccidioides* spp., *Cryptococcus gattii* и др.) [5, 6]. Один из механизмов развития термотолерантности у грибов – температурный прайминг («thermal priming»). Сущность его заключается в том, что организмы, подвергшиеся воздействию умеренных температур, с большей вероятностью выживут при повышенных и разрушающих температурах. Термин обычно применяют в отношении почвенных грибов [7]. Почва может поддерживать выживание широкого спектра патогенов человека, включая *C. albicans*, которые могут сохраняться в почве более 30 дней [8]. Вместе с тем *C. albicans* проявляет способность к росту при 45 °С [9]. Широко известен температурный тест дифференциации *C. dubliniensis* и *C. albicans* при культивировании при 45 °С, который был описан в 1998 г., еще до повсеместного возникновения биохимических тест-систем [10].

Данных о выживаемости *C. auris* пока нет, но примечательно, что данный вид был впервые выделен из окружающей среды на территории солончака Андаманских островов (Индия), причем, штамм, выделенный из мест, исключаяющих человеческую деятельность, проявил чувствительность к противогрибковым препаратам и рос медленнее при 37 °С и 42 °С, чем клинические штаммы. Эти факты позволяют предположить, что *C. auris* недавно адаптировался к более высоким температурам [11], поэтому более высокие средние температуры, возникшие в результате глобального потепления, могли оказать

на него селективное влияние. В результате штаммы, которые адаптировались к более высоким температурам и солёности, стали патогенными для человека [12]. Стратегии выживания и адаптации к многочисленным экологическим нишам являются необходимыми условиями для многих распространённых патогенов [13]. Термотолерантность и галотолерантность также способствуют выживаемости на коже, особенно в подмышечной впадине и паху – наиболее распространённых местах выделения *C. auris* с поверхностных покровов людей, которые подвержены воздействию высоких температур и высокой солёности в периоды интенсивной физической активности [14]. Высокая способность сохраняться длительное время на коже пациентов и на объектах среды в медицинских учреждениях позволяют микромицету вызывать внутрибольничные вспышки. Важной задачей для микробиологических лабораторий является быстрая и точная идентификация грибов рода *Candida* для предотвращения распространения *C. auris*.

Остается открытым вопрос, может ли уникальная способность *C. auris* расти при температуре выше 42 °С и в условиях с повышенным содержанием соли служить надежным признаком, отличающим *C. auris* от других видов *Candida*, и использоваться в качестве простого и недорогого метода видовой идентификации.

Цель работы: изучить способность *Candida auris* к росту на средах в условиях повышенных концентраций NaCl и температур.

МАТЕРИАЛЫ

В работе использовали 188 штамма *Candida* spp. из Российской коллекции патогенных грибов и 5 штаммов из Всероссийской коллекции микроорганизмов; в том числе 112 штаммов *C. auris* и 76 штаммов других близкородственных или клинически значимых видов (табл. 1). Идентификация всех штаммов *Candida* spp. была подтверждена секвенированием по ITS-региону.

Таблица 1
Перечень видов и количество штаммов *Candida* spp., (n=76) включенных в исследование термо- и галотолерантности патогенных грибов

Исследуемые виды	Количество штаммов
<i>C. albicans</i>	10
<i>C. tropicalis</i>	10
<i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>C. glabrata</i>)	10
<i>Meyerozyma guilliermondii</i> (<i>C. guilliermondii</i>)	10
<i>C. parapsilosis</i>	10
<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>C. krusei</i>)	10
<i>C. intermedia</i>	7
<i>C. sake</i>	3
<i>C. duobushaemulonis</i>	2
<i>C. famata</i> (<i>Debaryomyces hansenii</i>)	2
<i>C. haemulonii</i>	1
<i>Saccharomyces kluyveri</i> (<i>Lachancea kluyveri</i>)	1

МЕТОДЫ

В ходе экспериментов использовали 24-х часовые культуры штаммов *Candida* spp., которые были выращены на декстрозном агаре Сабуро (производство – НИЦФ, Россия) с добавлением хлорамфеникола. Из этих культур была подготовлена суспензия, соответствующая стандартам мутности McFarland (McF) 0,5 и 1 МЕ. Инокулом в объеме 0,5 мл с помощью микродозатора наносили на декстрозный агар Сабуро по 4-5 штаммов на каждую чашку. Осуществляли три повторности для каждого изолированного штамма. Чашки инкубировали в термостате ТС-1/80 (Смоленское СКТБ СПУ, Россия). Оценку роста осуществляли через 24, 48 и 72 часа инкубации при температуре 42 °С на среде Сабуро с добавлением 10% или 8% хлорида натрия (производство – Helicon, Россия). Оценку роста штаммов проводили визуально: (+) – слабый рост, (++) – умеренный рост, (+++) – обильный рост.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования оценивали рост *C. auris* при температуре 42 °С на декстрозном агаре Сабуро и на агаре Сабуро с 10% концентрацией хлорида натрия, используя стандарт мутности 0,5 McF ($1 \times 10^6 - 5 \times 10^6$ клеток/мл) (Рис. 1А). Для всех штаммов *C. auris* (n=112) на декстрозном агаре Сабуро после 24-х часового периода инкубации был зарегистрирован обильный рост. При 10% концентрации хлорида натрия на среде Сабуро рост колоний *C.*

auris отсутствовал и через 72 часа инкубации. При изменении мутности по McF до 1 (Рис.1В) через 72 часа наблюдали умеренный рост *C. auris* на среде Сабуро с 10%-ной концентрацией хлорида натрия. Поэтому для дальнейших экспериментов мы готовили инокулом, соответствующий стандарту мутности 1 по McF.

В дальнейших экспериментах применяли агар Сабуро с 8% NaCl, так как рост при термостатировании 42 °С и 10%-ной концентрации соли был только на 3-и сутки, что при использовании этого феномена в клинической практике удлинит исследование. При температуре 42 °С на агаре Сабуро с 8% концентрацией хлорида натрия наблюдали умеренный рост на 2 сутки (Рис. 1С). Можно предположить, что 8% концентрация соли в сочетании с инкубированием при 42 °С может являться дифференцирующим фактором для *C. auris*.

Отметим, что применение селективной среды с добавлением NaCl целесообразно только для идентификации с чистой выделенной культурой *Candida* spp., так как при низких титрах возбудителя в клиническом биоматериале возможен отрицательный результат посева, учитывая отсутствие роста при использовании взвеси микроорганизмов по стандарту 0,5 McF.

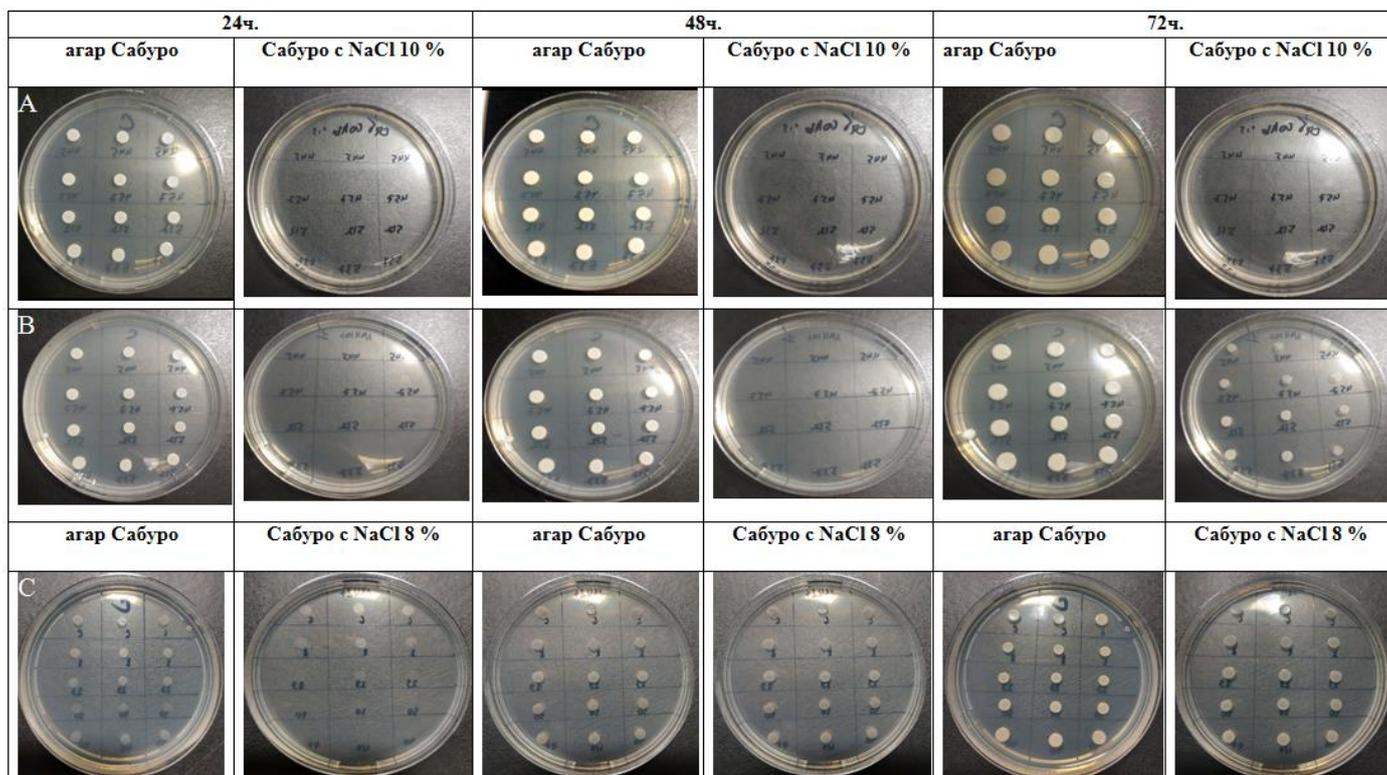


Рис. 1. Рост штаммов *Candida auris* на агаре Сабуро с различной концентрацией хлорида натрия при температуре инкубации 42 °С. **А** – 0,5 McF; **Б** – 1 McF; **С** – 1 McF = концентрация взвеси микроорганизмов по стандарту мутности McFarland.

На втором этапе исследования оценивали рост *C. auris* при температуре инкубации 42 °С на агаре Сабуро без NaCl и на агаре Сабуро с 8% концентрацией соли в течение трех суток (Рис. 2). На первые сутки наблюдали слабый (+) рост или его отсутствие, на 2-е сутки на среде Сабуро с 8% NaCl отме-

чали умеренный (++) рост. При оценке роста на 3 сутки штаммовых отличий не обнаружено.

Рост других видов *Candida* spp. сравнивали при температуре инкубации 42 °С на агаре Сабуро без соли и на агаре Сабуро с 8% NaCl в течение трех суток (Рис. 3).

агар Сабуро			Сабуро с 8% NaCl		
24 ч.	48 ч.	72 ч.	24 ч.	48 ч.	72 ч.
C41-E20					
C42-E20					
C47-E20					
C49-E20					
C56-E20					
C57-E20					
C65-E20					
C67-E20					
C69-E20					

Рис. 2. Рост штаммов *Candida auris* на декстрозном агаре Сабуро и агаре Сабуро с 8% NaCl в течение трех суток при температуре инкубации 42 °С.

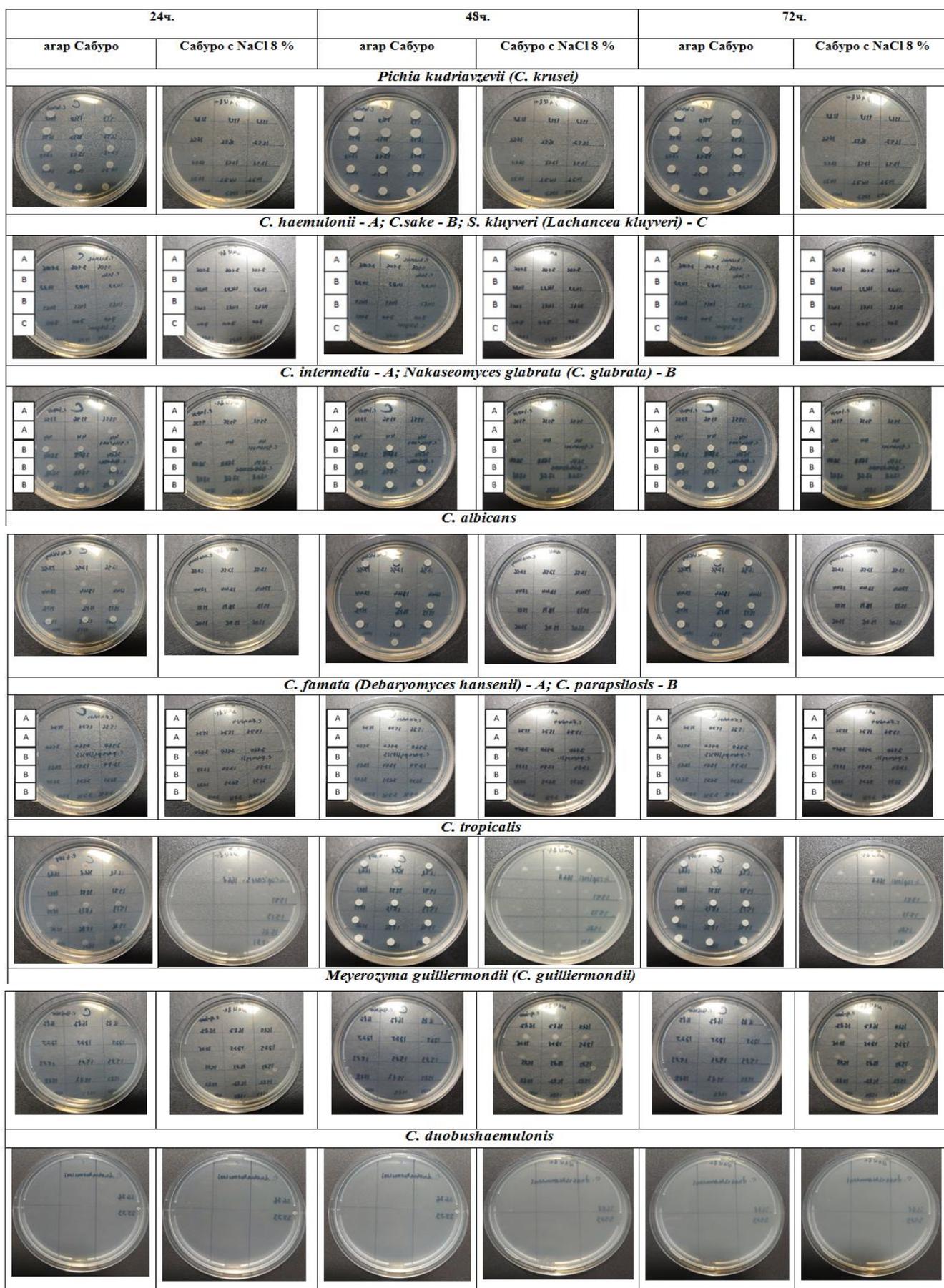


Рис. 3. Рост различных видов *Candida* spp. на декстрозном агаре Сабуро и агаре Сабуро с 8% NaCl в течение трех суток при температуре инкубации 42 °С.

Так, на 1-е сутки на агаре Сабуро без соли наблюдали умеренный рост (++) *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. glabrata*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, на вторые сутки – обильный (+++). У других видов *Candida* spp. рост на 1-е, 2-е и 3-е сутки отсутствовал.

На среде Сабуро с 8% NaCl отмечали слабый рост (+) на 2-е сутки у *C. tropicalis* и *Meyerozyma guilliermondii* (*C. guilliermondii*), у остальных видов на 1, 2 и 3 сутки рост отсутствовал. Таким образом, культивирование грибов (*C. auris*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Nakaseomyces glabrata*, *Meyerozyma guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii*, *C. intermedia*, *C. sake*, *C. duobushaemulonii*, *Debaryomyces hansenii*, *C. haemulonii*, *Lachancea kluyveri*) на агаре Сабуро с 8 % NaCl позволяет ограничить спектр видов до *C. auris*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis* в этих условиях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Термотолерантность и осмоотолерантность действительно являются важными факторами, которые отличают *C. auris* от многих других видов *Candida* [15]. Эти свойства не только способствуют выживанию *C. auris* в экстремальных условиях, но и облегчают распространение этого вида *Candida* в природе и окружающей среде медицинских организаций [16].

В рамках проведенного нами эксперимента было установлено, что все исследованные штаммы *C. albicans* ($n=10$) демонстрировали низкую или среднюю интенсивность роста на агаре Сабуро при температуре 42 °С. Аналогично, рост *C. haemulonii* не был зафиксирован при температуре 37 °С. Таким образом, в контексте дифференциации *C. auris* от других видов, таких как *C. haemulonii*, *C. vulturna* и *C. pseudohaemulonii*, термоустойчивость может быть важным диагностическим инструментом. Например, использование хромогенных сред CHROMagar *Candida* Plus позволяет выделить различные виды *Candida* на основе цвета колоний, однако, как было замечено в ряде исследований, *C. vulturna* и *C. pseudohaemulonii* не могут быть точно идентифицированы без дополнительного тестирования на термотолерантность [17]. В другом исследовании Welsh R.M. и соавторы разработали процедуру обогащения бульона, основанную на способности *C. auris* выживать в условиях высокого содержания соли и высоких температур, что увеличивает селективность среды. Отмечено, что среди всех протестированных изолятов *Candida* только для *C. auris* характерен рост при температуре 40 °С и концентрации соли на 10% азотисто-основном

бульоне Сабуро в присутствии дульцита или маннита [18].

Способность *C. auris* расти при 42 °С ранее уже использовалась в качестве дифференциального теста с близкородственными видами. Предлагали применять температурный тест для дифференциации роста *C. auris* и *C. haemulonii*. Изоляты *C. haemulonii* хорошо росли при 35 °С, но уже при 37 °С регистрировали слабый рост или его отсутствие, а при 40 °С и 42 °С – роста не наблюдали. Напротив, рост изолятов *C. auris* при 37 °С и 40 °С был аналогичен росту изолятов *C. albicans*, причем 4 из 6 изолятов росли при 42 °С [19].

Das S. с коллегами в своем исследовании отметили, что, наряду с *C. auris*, пять других видов *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. guilliermondii*) могли расти на среде YPD при 42 °С, а переносимость соли (12,5% хлорида натрия) при 37 °С после 24 ч инкубации была обнаружена у *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. utilis*, *C. lusitaniae*, *C. viswanathii*, *C. pararugosa*, *C. kefir*, *C. ciferrii*, *C. famata*, *S. cerevisiae*, *C. neoformans*, *C. gattii*, *C. laurentii*, *G. silvicola*, *L. elongisporus*, *C. fabianii*, *T. asahii*, *T. dohaense* [20]. Аналогично в нашем исследовании наблюдали рост при 42 °С у *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. glabrata*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Meyerozyma guilliermondii* (*C. guilliermondii*). В связи с этим целесообразно использовать два фактора стресса для ограничения спектра видов при фенотипической идентификации.

Отметим, что наше исследование было сфокусировано на анализе штаммов *C. auris*, принадлежащих к I кладе, которые обнаружены на территории Российской Федерации. В ходе экспериментов было выявлено, что среди анализируемых штаммов отсутствует гетерогенная реакция на воздействие стрессорных факторов, таких как термический и осмотический стресс. Это свидетельствует об однородности реакции данных штаммов на указанные условия внешней среды. В контексте международного опыта, сравнительное исследование, проведенное в Южной Корее, охватывало изучение изолятов *C. auris*, относящихся к первой и второй клadem. Результаты показали заметные различия в способности к термотолерантности между изолятами первой и второй клад. В частности, было установлено, что 17 изолятов первой клад, протестированные в рамках исследования, демонстрировали рост при температуре 42 °С. В то же время 11,5% изолятов (11 изолятов) второй клад, выделенных из ушных раковин, не показали роста на агаре Сабуро при той же температуре [21].

Таким образом, применение тестов на основе биологических особенностей (галотолерантность, термотолерантность) *C. auris* могут быть полезны

для ограничения спектра видов, принадлежащих к I кладе, но не могут быть использованы в качестве надежного метода идентификации.

Благодарности

Авторы благодарят за предоставление культур микроскопических грибов зав. лабораторией Боткинской инфекционной больницы Гордееву Светлану Александровну, зав. бактериологической лабораторией ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова г. Москвы Орлову Ольгу Евгеньевну, ассистента кафедры медицинской микробиологии Мошкевич Ирину Ру-

вимовну, зав. бактериологической лабораторией Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Круглова Александра Николаевича.

*Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания Минздрава России «Генетические биомаркеры и биологические особенности *Candida auris* – возбудителя контагиозного инвазивного кандидоза» № НИОКТР 122012100283-8.*

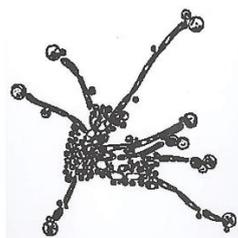
ЛИТЕРАТУРА

1. Geremia N., et al., Brugnaro P., Solinas M., et al. *Candida auris* as an emergent public health problem: a current update on European outbreaks and cases. *Healthcare*. 2023; 11 (3): 425. doi.org:10.3390/healthcare11030425
2. Coordinated G., et al. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. – Organización Mundial de la Salud (OMS), 2022. ISBN: 978-92-4-006024-1
3. Оганесян Э.Г., Гордеева С.А., Тараскина А.Е. и др. К вопросу о проблемах идентификации *Candida auris*. *Проблемы медицинской микологии*. 2022; 24 (3): 54-61. [Oganesyanyan E.G., Gordeeva S.A., Taraskina A.E., et al. On the question of identification problems of *Candida auris*. *Problems in Medical Mycology*. 2022; 24 (3): 54-61. (In Russ)]. doi: 10.24412/1999-6780-2022-3-54-61.
4. Heaney H., Laing J., Paterson L., et al. The environmental stress sensitivities of pathogenic *Candida* species, including *Candida auris*, and implications for their spread in the hospital setting. *Med. Mycol.* 2020; 58 (6): 744-755. doi: 10.1093/mmy/myz127
5. Nnadi N.E., Carter D.A. Climate change and the emergence of fungal pathogens. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (4): e1009503. doi: 10.1371/journal.ppat.1009503
6. Casadevall A. Fungal diseases in the 21st century: the near and far horizons. *Pathog. Immun.* 2018; 3 (2): 183-196. doi: 10.20411/pai.v3i2.249
7. Mattoon E.R., Casadevall A., Cordero R.J.B. Beat the heat: correlates, compounds, and mechanisms involved in fungal thermotolerance. *Fungal Biology Reviews*. 2021; 36: 60-75. doi: 10.1016/j.fbr.2021.03.002
8. Sautour M., Lemaître J.-P., Ranjard L., et al. Detection and survival of *Candida albicans* in soils. *Environmental DNA*. 2021; 3 (6): 1093-1101. doi : 10.1002/edn3.230
9. Moran G.P., Coleman D.C., Sullivan D.J. *Candida albicans* versus *Candida dubliniensis*: why is *C. albicans* more pathogenic? *International journal of microbiology*. 2012; 2012. doi : /10.1155/2012/205921
10. Pinjon E., Sullivan D., Salkin I., et al. Simple, inexpensive, reliable method for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36 (7): 2093-5. doi: 10.1128/JCM.36.7.2093-2095.1998
11. Arora P., Singh P., Wang Y., et al. Environmental isolation of *Candida auris* from the coastal wetlands of Andaman Islands, India. *MBio*. 2021; 12 (2). doi:10.1128/mBio.03181-20
12. Ellwanger J.H., Chies J.A.B. *Candida auris* emergence as a consequence of climate change: Impacts on Americas and the need to contain greenhouse gas emissions. *Lancet Reg. Health. Am.* 2022; 11: 100250. doi: 10.1016/j.lana.2022.100250
13. Kean R., Brown J., Gulmez D., et al. *Candida auris*: a decade of understanding of an enigmatic pathogenic yeast. *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6 (1): 30. doi: 10.3390/jof6010030
14. Jackson B.R., Chow N., Forsberg K., Litvintseva A.P. On the origins of a species: what might explain the rise of *Candida auris*? *Journal of Fungi*. 2019; 5 (3): 58. doi:10.3390/jof5030058
15. Ahmad S., Alfouzan W. *Candida auris*: Epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. *Microorganisms*. 2021; 9 (4): 807 doi: 10.3390/microorganisms9040807
16. Gómez-Gaviria M., Martínez-Álvarez J.A., Chávez-Santiago J.O., Mora-Montes H.M. *Candida haemulonii* Complex and *Candida auris*: biology, virulence factors, immune response, and multidrug resistance. *Infect. Drug. Resist.* 2023; 16:1455-1470. doi: 10.2147/IDR.S402754

17. Mulet Bayona J. V., García C.S., Palop N.T., et al. Novel chromogenic medium CHROMagar™ Candida Plus for detection of *Candida auris* and other *Candida* species from surveillance and environmental samples: A multicenter study. *Journal of Fungi*. 2022; 8 (3): 281. doi: 10.3390/jof8030281
18. Welsh R.M., Bentz M.L., Shams A., et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. *J. Clin. Microbiol.* 2017; 55 (10): 2996-3005. doi: 10.1128/JCM.00921-17
19. Ben-Ami R., Berman J., Novikov A., et al. Multidrug-resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23 (1): 195-203. doi: 10.3201/eid2302.161486
20. Das S., Singh S., Tawde Y., et al. A selective medium for isolation and detection of *Candida auris*, an emerging pathogen. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021; 59 (2): 10.1128/jcm. doi.org:10.1128/jcm.00326-20
21. Byun S.A., Kwon Y.J., Lee G.Y., et al. Virulence traits and azole resistance in Korean *Candida auris* isolates. *Journal of Fungi*. 2023; 9 (10): 979 doi :10.3390/jof9100979

Поступила в редакцию журнала 21.03.24

Принята к печати: 22.03.24



Для цитирования: Прокопьев В.В., Щеблякова Л.А., Руденко А.В., Карабасова А.Б. Сравнительная оценка каталазной активности микромикетов кишечника человека. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 54-59. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-54-59

For citation: Prokopiev V.V., Shcheblyakova L.A., Rudenko A.V., Karabasova A.B. Comparative assessment of catalase activity of human intestinal micromycetes. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 54-59. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-54-59

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КАТАЛАЗНОЙ МИКРОМИЦЕТОВ ЧЕЛОВЕКА

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ КИШЕЧНИКА

COMPARATIVE ASSESSMENT OF CATALASE ACTIVITY OF HUMAN INTESTINAL MICROMYCETES

^{1,2}Прокопьев В.В. (доцент, врач-бактериолог)*, ³Щеблякова Л.А. (врач-бактериолог), ¹Руденко А.В. (зав. учебными лабораториями), ¹Карабасова А.Б. (доцент)

^{1,2}Prokopiev V.V. (associate professor, bacteriologist), ³Shcheblyakova L.A. (bacteriologist), ¹Rudenko A.V. (head of teaching laboratory), ¹Karabasova A.B. (associate professor)

¹Алтайский государственный медицинский университет (кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии); ²ООО КДЛ «Здоровье»; ³Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия

¹Altai State Medical University (Department of Epidemiology, Microbiology and Virology); ²LLC CDL "Health"; ³Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

Доступность физико-химического инструментария (MALDI-TOF) в рутинной микробиологической практике привело к расширению спектра выявляемых патогенов в клинических исследованиях. Данное явление коснулось и идентификации микромикетов. Обнаружение в патологическом материале представителей не встречавшихся ранее или редко встречавшихся таксонов обусловило необходимость изучения их роли в патологии человека. Всесторонняя оценка факторов вирулентности редких грибов и их реализации в условиях человеческого организма позволяет лучше понять тип взаимоотношения этих микроорганизмов с человеком.

The availability of physico-chemical tools (MALDI-TOF) in routine microbiological practice has led to an expansion of the spectrum of detected pathogens in clinical studies. It is also affected the identification of micromycetes. The finding rarely identified taxa in pathological material raised the question of their role in human pathology. A comprehensive assessment of the virulence factors of rare fungi and their realisation in the human body allows us to understand the type of symbiotic relationship of these microorganisms with humans.

В исследовании оценили каталазную активность микромикетов из кишечника человека, используя полуколичественный метод, и определили термостабильность каталазы при 68 °C в течение двух часов инкубации.

In our study, we semiquantitatively assessed the catalase activity of human intestinal micromycetes, as well as the thermostability of catalase at 68 °C for two hours of incubation.

Установлено, что наибольшей каталазной активностью обладали *Trichosporon asahii*, *Pichia kudriavzevii* и *Candida albicans*. Также выявлено наличие термостабильной каталазы после 2 часов инкубации при 68 °C у базидиомицетных дрожжей *Rhodotorula mucilaginosa* и *Trichosporon asahii*.

It was found that *Trichosporon asahii*, *Pichia kudriavzevii* and *Candida albicans* had the highest catalase activity. The presence of thermostable catalase was also detected after 2 hours of incubation at 68 °C in the basidiomycete yeasts *Rhodotorula mucilaginosa* and *Trichosporon asahii*.

Наличие каталазной активности можно рассматривать как один из механизмов устойчивости исследуемых микроорганизмов к факторам врождённого иммунитета организма человека.

The presence of catalase activity can be considered as one of the mechanisms of resistance of the studied microorganisms to the innate immune response of the human body.

Ключевые слова: микробиота кишечника, базидиомицеты, аскомицеты, каталазная активность, термостабильная каталаза

Key words: intestinal microbiota, basidiomycetes, ascomycetes, catalase activity, thermostable catalase

ВВЕДЕНИЕ

Кишечник человека представляет собой особую биосистему, состоящую из бактерий, микромикетов, вирусов и простейших [1]. В процессе конвергентной эволюции сформировался баланс между кишечной микробиотой и организмом человека [2, 3], причём показано, что некоторые комменсалы кишечника генетически адаптированы к таким отношениям (например, использование ими

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

гликанов грудного молока) [4]. Ввиду сложности межвидовых отношений микробиоты кишечника и человека, данная система рассматривается в качестве «квазиоргана» [5]. Кишечная микробиота оказывает влияние как на физиологические, так и на патологические процессы, происходящие в организме человека [6, 7].

Отметим, что в настоящее время значительно повысился интерес к изучению микробиоты различных биотопов организма человека и, как следствие, к увеличению числа работ, посвященных данной теме. За последние десять лет в международных базах цитирования количество исследований микробиоты кишечника возросло более чем в десять раз (до нескольких тысяч работ в год). Причинами этого можно считать появление и широкую доступность таких инструментов, как матрично-активированная лазерная десорбционно-ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF-MS) и методы ДНК-секвенирования нового поколения (NGS), позволивших с высокой точностью идентифицировать различных представителей микробиоты [8].

Однако, несмотря на возросший интерес к микробиоте кишечника, наиболее изучаемым компонентом до сих пор остаются бактерии. Работ, посвященных грибковым симбионтам кишечника, существенно меньше [9].

В течение длительного времени наиболее изученными компонентами микробиоты различных биотопов человека были грибы родов *Candida* и *Aspergillus*. Расширение этиологического спектра выявляемых микромицетов привело к необходимости определения роли «новых» симбионтов во взаимоотношении с организмом человека. Микроскопические грибы, будучи изначально свободноживущими организмами, для инициирования инфекционного заболевания должны отвечать четырём критериям: рост при температуре человеческого тела, способность проникать через поверхностные барьеры, способность лизировать и абсорбировать компоненты тканей человека и быть устойчивыми к факторам защиты иммунной системы [10].

Одним из факторов вирулентности, способствующих проникновению через поверхностные барьеры и возможности противостоять врожденному иммунному ответу организма человека, является антиоксидантная система, в том числе каталазная активность микроорганизмов.

Каталаза (КФ 1.11.1.6) – это фермент класса оксиредуктаз, обнаруженный практически у всех организмов, взаимодействующих с кислородом. Данный фермент катализирует расщепление O—O-связи в перекиси водорода (H₂O₂) с образованием

молекулярного кислорода и воды [11]. Каталаза защищает клетку от повреждающего действия активных форм кислорода, обладает очень высокой каталитической активностью, где скорость реакции лимитируется скоростью диффузии к активному центру фермента [12, 13], и работает в широком диапазоне pH (5,0-10,5) [14]. Более того, каталаза была отнесена к группе многофункциональных белковых гомоолигомеров (англ. *Moonlighting proteins*), которые способны выполнять более одной биохимической или биофизической функции в разных структурах клетки и за её пределами [15]. Описанные свойства каталазы позволяют причислить этот фермент к важным факторам вирулентности микромицетов, позволяющим обходить защитные механизмы хозяина в условиях организма человека.

В настоящей работе исследована каталазная активность микроскопических грибов, выделенных из кишечника человека (*Rhodotorula mucilaginosa*, *Trichosporon asahii*, *Geotrichum candidum*, *Pichia kudriavzevii* и *Candida albicans*); другим аспектом было изучение термостабильности каталазы у перечисленных микроорганизмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали штаммы базидиомицетов *Rhodotorula mucilaginosa* (22 штамма), *Trichosporon asahii* (3) и аскомицетов *Candida albicans* (12), *Geotrichum candidum* (20), *Pichia kudriavzevii* (8).

Штаммы были получены при культуральном исследовании кала пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и из кала практически здоровых людей, проходивших плановый медицинский осмотр. Для сравнения были изучены аналогичные свойства контрольного штамма *C. albicans* ATCC10201 (Culti-Loops™ *Candida albicans* ATCC™ 10 231™, Thermo Scientific™).

Суспензию кала засеивали на среду Сабуро с 2% глюкозы и хлорамфениколом (0,4 г/л) и инкубировали при 35 °С в течение 72 часов. Далее посева на протяжении недели инкубировали при температуре 25 °С.

Идентификацию дрожжей проводили на основании морфологических, биохимических и культуральных свойств (использовали «Atlas of Clinical Fungi», de Hoog G.S., et al., 2020).

Для дополнительной верификации видовой принадлежности микромицетов применяли масс-спектрометр Microflex производителя Bruker Daltonik GmbH H&Co. KG (Германия) с программным обеспечением MALDI Biotyper, содержащим референтскую базу данных (масс-спектры более 2500 видов микроорганизмов и 7800 штаммов).

Для полуколичественной оценки каталазной активности и теста на термостабильность каталазы при 68 °С был использован модифицированный для микромицетов каталазный тест, описанный в работе Kubica G.P. 1959 года [16] и в Приказе Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Для оценки каталазной активности в пробирки ПБ2-16x150 мм с 5 мл питательной среды Сабуро (бульон) инокулировали 1 стандартизованную петлю (2 мм) культур, выращенных на агаризованной среде Сабуро в течение 72 часов. Сравнительную оценку каталазной активности проводили с применением равных объемов биомассы микромицетов. В стационарной фазе роста после 72 часовой инкубации изучаемые культуры имели различные средние показатели оптической плотности: *R. mucilaginosa* – 3,24; *C. albicans* – 9,3; *T. asahii* – 11,3; *G. candidum* – 4,3; *P. kudriavzevii* – 12,6. Для получения равных объемов биомассы исследуемые культуры при помощи физиологического раствора хлорида натрия доводили до оптической плотности равной 3 единицам по МакФарланду на денситометре Densi-La-Meter II (Erba Group, EU).

В пробирку с 5 мл бульонной культуры с оптической плотностью 3 единицы по МакФарланду добавляли 1 мл свежеприготовленной смеси твина-80 и 30% перекиси водорода, плотно закрывали пробирку и оставляли на 5 минут при комнатной температуре. При наличии каталазной активности в пробирке образовывался столбик пены. Высоту столбика пены измеряли от уровня жидкости в пробирке до верхнего края пены. В качестве отрицательного контроля использовали стерильную среду Сабуро (без посева).

Для оценки термостабильности каталазы при 68 °С в микоцентрифужные пробирки объемом 1,5 мл вносили 0,5 мл 0,067 М фосфатного буферного раствора (рН = 7,0) и по 3 стандартизованные петли (2 мм) биомассы дрожжей, выращенных на агаризованной среде Сабуро в течение 72 часов. Далее на протяжении 2 часов пробирки инкубировали в твердотельном термостате ТТ-2 «Термит» (ДНК-технология, РФ). После остывания пробирок до комнатной температуры в пробирки вносили 0,5 мл смеси твина 80 и 30% перекиси водорода. Появление пузырьков в течение 20 минут показывало наличие термостабильной каталазы.

Анализ и статистическую обработку осуществляли с помощью Н-критерия Краскела-Уоллиса для сравнения нескольких групп. Для расчёта Н-критерия применяли online-калькулятор

<https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расчет Н-критерия Краскела-Уоллиса показал, что существуют значительные отличия в каталазной активности между исследуемыми микромицетами. Область «отбраковки» для этого теста типа хи-квадрат соответствует $R = \{\chi^2: \chi^2 > 9,488\}$. $\chi^2(4) = 50,3$ со средним ранговым баллом 15,77 для *R. mucilaginosa*, 47 – для *C. albicans*, 60 – для *T. asahii*, 26,28 – для *G. candidum*, 58,63 – для *P. kudriavzevii*.

Поскольку $\chi^2(4) = 50,3 > \chi^2_c = 9,488$ различия достоверны $p < 0,001$ (Рис.1).

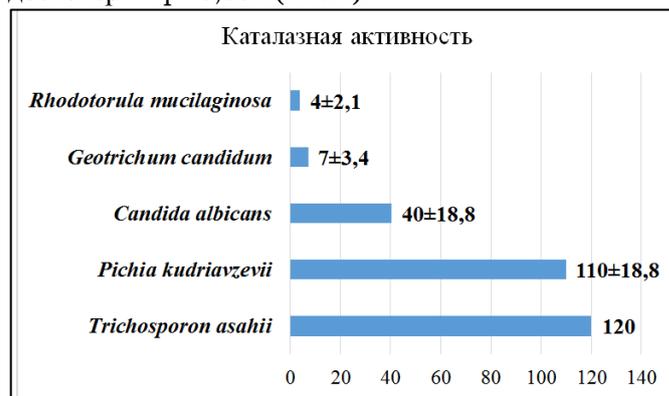


Рис.1. Каталазная активность микромицетов кишечника человека (в мм столбика пены над жидкостью после добавления смеси твина 80 и 30% перекиси водорода).

Как видно из рисунка 1, максимальной активностью каталазы обладали *T. asahii*, столбик пены которого после добавления смеси твина 80 и 30% перекиси водорода выбивал пробку, что не позволило точно измерить его высоту и, соответственно, стандартное отклонение (в диаграмме представлено 120 мм как расстояние от уровня жидкости до верхнего края пробирки).

В случае *P. kudriavzevii* (телеморфа *Candida krusei*) 6 из 8 исследуемых штаммов образовывали столбик пены до верхнего края пробирки, показывая высокий уровень каталазной активности.

Штаммы *C. albicans* также демонстрировали значительный уровень каталазной активности, причем тест контрольного штамма *C. albicans* ATСС10201 имел наиболее высокий уровень с высотой пенного столбика 72 мм. Вероятно, активность этого фермента у кишечных изолятов *C. albicans* более низкая в сравнении с другими штаммами вида.

Наименьшую каталазную активность показали штаммы *R. mucilaginosa* и *G. candidum*.

Исследование термоустойчивости каталазы при двухчасовой экспозиции при 68 °С позволило вы-

явить наличие термостабильной каталазы у базидиомицетов из родов *Rhodotorula* и *Trichosporon*. У аскомицетов родов *Candida*, *Pichia* и *Geotrichum* активность каталазы после двухчасовой экспозиции при 68 °С не наблюдалась.

Несмотря на то, что *R. mucilaginosa* обладала наименьшей каталазной активностью (среди всех изученных нами штаммов), в работе Landolfo S. и соавторов [17] по определению уровней транскриптов генов синтеза каротиноидов при секвенировании этого микромицета был анонсирован предположительный белок – каталаза А. В вышеупомянутом исследовании также была обнаружена прямая связь синтеза каротиноидных пигментов с уровнем транскриптов каталазы, что ведёт к более выраженной защите от оксидативного стресса, оказываемого иммунными факторами защиты организма хозяина.

T. asahii – базидиомицет, может быть представителем нормальной микобиоты кожи, но иногда вызывать тяжелые диссеминированные инфекции [18]. Нами не найдено информации о нуклеотидной последовательности гена каталазы *T. asahii*. В то же время у другого представителя этого рода *T. oleaginosus* при ДНК-секвенировании был обнаружен белок, содержащий домен каталазы [19]. Столь выраженная активность исследуемого нами фермента должна найти своё отражение в современном понимании патогенеза заболеваний, вызванных *T. asahii*, и для решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования.

Среди аскомицетов наибольшую каталазную активность проявляли штаммы *P. kudriavzevii*, что согласуется с агрессивным течением микозов, вызванных данным патогеном [20]. Работы по изучению генома *P. kudriavzevii* немногочисленны, однако мы обнаружили сведения о гене каталазы в исследовании Sugiama M. и соавторов [21].

C. albicans – оппортунистический патоген человека, роль которого в этиологии кандидозов хорошо изучена. Уровень каталазной активности этого микроорганизма был средним среди исследованных микромицетов. Данный фермент не только защищает *Candida* spp. от активных форм кислорода, но и повышает устойчивость к некоторым антимикотикам [22].

Несмотря на существующие работы, в которых показано этиологическое значение *G. candidum* в поражении эндокарда, легких, глаз [23, 24], их роль в патологии требует дальнейших исследований. Низкая каталазная активность этих микромицетов также косвенно свидетельствует о относительно невысоком патогенном потенциале этого микроорганизма. Данных о каталазной активности *G. candidum* в литературе нами не найдено.

В нашем исследовании мы также оценили наличие термостабильности (2 часа при 68 °С) каталаз изученных штаммов микромицетов. Обнаружено, что оба базидиомицета обладали термостабильной каталазой, тогда как все аскомицеты теряли каталазную активность при экспозиции культур в условиях высокой температуры. В литературе есть описания термостабильной каталазы у аскомицетных плесневых *Chaetomium thermophilum* [25], *Penicillium griseofulvum* [26] и дрожжевых грибов *Hansenula polymorpha* [27], где максимальная температура активности каталазы не превышала 55 °С. Научных работ по выявлению термостабильной каталазы у базидиомицетных дрожжей нами не найдено. Количество исследованных таксонов не позволяет сделать даже предварительный вывод о значимости данного теста для отличия двух крупнейших отделов в царстве *Fungi*, но может быть актуальной темой для дальнейших разработок в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление в различных биотопах организма человека микромицетов, ранее не встречавшихся в медицинской практике или редко встречавшихся таксономических групп, ставит перед клиницистами и учёными задачу по исследованию механизмов их взаимодействия с организмом человека. Всесторонняя оценка различных факторов вирулентности микромицетов кишечника в условиях организма человека позволит понять особенности патогенеза заболеваний, вызванных данными микроорганизмами.

В настоящем исследовании была обнаружена выраженная каталазная активность у грибов *T. asahii*, *P. kudriavzevii* и *C. albicans*, что может свидетельствовать о весомой роли данного фермента в физиологии данных микромицетов. Также была выявлена выраженная термостабильность каталазы изученных базидиомицетов, что может быть использовано в качестве дополнительного идентификационного теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu X., Xia Y., He F., et al. Intestinal mycobiota in health and diseases: from a disrupted equilibrium to clinical opportunities. *Microbiome*. 2021; 9 (60). doi.org/10.1186/s40168-021-01024-x
2. Trosvik P., Stenseth N.C., Rudi K. Convergent temporal dynamics of the human infant gut microbiota. *ISME J*. 2010; 4 (2): 151-8. doi: 10.1038/ismej.2009.96
3. Sang J., Zhuang D., Zhang T., et al. Convergent and divergent age patterning of gut microbiota diversity in humans and nonhuman primates. *mSystems*. 2022; 7 (4): e0151221. doi: 10.1128/msystems.01512-21
4. Milani C., Duranti S., Bottacini F., et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017; 81 (4): e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17
5. Liu H., Wang H.H. Impact of microbiota transplant on resistome of gut microbiota in gnotobiotic piglets and human subjects. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 932. doi: 10.3389/fmicb.2020.00932
6. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19 (1): 55-71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9
7. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J. Med. Invest.* 2016; 63 (1-2): 27-37. doi: 10.2152/jmi.63.27
8. Lagier J.C., Million M., Hugon P., et al. Human gut microbiota: repertoire and variations. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2012; 2: 136. doi: 10.3389/fcimb.2012.00136
9. Pérez J.C. Fungi of the human gut microbiota: Roles and significance. *Int. J. Med. Microbiol.* 2021; 311 (3): 151490. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151490
10. Köhler J.R., Hube B., Puccia R., et al. Fungi that Infect Humans. *Microbiol. Spectr.* 2017; 5 (3). doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0014-2016
11. Аладьева Т.Л., Зиматкин С.М. Каталаза клетки: строение, биогенез, многообразие, функции. Экспериментальная биология и биотехнология. 2022; 1: 12-22. [Aladyeva T.L., Zimatkin S.M. Cellular catalase: structure, biogenesis, diversity, functions. *Experimental Biology and Biotechnology*. 2022; 1: 12-22 (In Russ)]. doi:10.33581/2957-5060-2022-1-12-22
12. Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol. Life Sci.* 2004; 61 (2): 192-208. doi: 10.1007/s00018-003-3206-5
13. Lledias F., Rangel P., Hansberg W. Oxidation of catalase by singlet oxygen. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (17): 10630-7. doi: 10.1074/jbc.273.17.10630
14. Miroshnichenko O.S. Biogenesis, physiological role, and properties of catalase. *Biopolym. Cell.* 1992; 8 (6): 3-25. doi.org/10.7124/bc.00033C
15. Антипов С.С., Преображенская Е.В. Парадокс многофункциональных гомоолигомеров: способы их локализации и механизмы регуляции функциональной активности. Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. 2023; 142 (1): 103-110. [Antipov S.S., Preobrazhenskaya E.V. The paradox of multifunctional homooligomers: methods of their localization and mechanisms of regulation of functional activity. *Bulletin of the L.N. Gumilev Eurasian National University*. 2023; 142 (1): 103-110. (In Russ)]. doi: 10.32523/2616-7034-2023-142-1-103-110
16. Kubica G.P., Pool G.L. Studies on the catalase activity of acid-fast bacilli. I. An attempt to subgroup these organisms on the basis of their catalase activities at different temperatures and pH. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1960; 81: 387-91. doi: 10.1164/arrd.1960.81.3.387
17. Landolfó S., Ianiri G., Camiolo S., et al. CAR gene cluster and transcript levels of carotenogenic genes in *Rhodotorula mucilaginosa*. *Microbiology (Reading)*. 2018; 164 (1): 78-87. doi: 10.1099/mic.0.000588
18. Zhang E., Sugita T., Tsuboi R., et al. The opportunistic yeast pathogen *Trichosporon asahii* colonizes the skin of healthy individuals: analysis of 380 healthy individuals by age and gender using a nested polymerase chain reaction assay. *Microbiol. Immunol.* 2011; 55 (7): 483-8. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00341.x
19. Kourist R., Bracharz F., Lorenzen J., et al. Genomics and transcriptomics analyses of the oil-accumulating basidiomycete yeast *Trichosporon oleaginosus*: insights into substrate utilization and alternative evolutionary trajectories of fungal mating systems. *mBio*. 2015; 6 (4): e00918. doi: 10.1128/mBio.00918-15
20. Antinori S., Milazzo L., Sollima S., et al. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 34: 21-28. doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.029
21. Sugiyama M., Baek S.Y., Takashima S., et al. Overexpression of PkINO1 improves ethanol resistance of *Pichia kudriavzevii* N77-4 isolated from the Korean traditional fermentation starter nuruk. *J. Biosci. Bioeng.* 2018; 126 (6): 682-689. doi: 10.1016/j.jbiosc.2018.06.001

22. Román E., Prieto D., Martín R., et al. Role of catalase overproduction in drug resistance and virulence in *Candida albicans*. *Future Microbiol.* 2016; 11: 1279-1297. doi: 10.2217/fmb-2016-0067
23. Ghosh P., Boler A.K. *Geotrichum candidum*: A rare primary pathogen in pulmonary geotrichosis. *Indian J. Med. Res.* 2020; 152 (Suppl 1): S123-S124. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2202_19
24. Myint T., Dykhuizen M.J., McDonald C.H., Ribes J.A. Post operative fungal endophthalmitis due to *Geotrichum candidum*. *Med. Mycol. Case Rep.* 2015; 10: 4-6. doi: 10.1016/j.mmcr.2015.11.001
25. Kamlárová A., Chovanová K., Zámocký M. Peculiar genes for thermostable bifunctional catalase-peroxidases in *Chaetomium thermophilum* and their molecular evolution. *Gene.* 2018; 666: 83-91. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.007
26. Krumova E., Abrashev R., Dishliyska V., et al. Cold-active catalase from the psychrotolerant fungus *Penicillium griseofulvum*. *J. Basic Microbiol.* 2021; 61 (9): 782-794. doi: 10.1002/jobm.202100209
27. Tian Y.S., Xu H., Xu J., et al. Heterologous extracellular expression and initial characterization of the peroxisomal catalase from the methylotrophic yeast *Hansenula polymorpha* in *Pichia pastoris*. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2013; 49: 507-513. doi.org/10.1134/S0003683813050141

Поступила в редакцию журнала 14.11.23

Принята к печати 12.01.24



Для цитирования: Гончарова А.Р., Гостев В.В., Краева Л.А., Полев Д.Е., Гончаров Н.Е., Сaitова А.Т., Голощанов О.В., Попенко Л.Н., Круглов А.Н., Пясецкая М.Ф., Гладин Д.П., Мельникова Е.В., Сидоренко С.В. Фенотипическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных при нозокомиальных инфекциях с летальными исходами. Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 60-65. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-60-65

For citation: Goncharova A.R., Gostev V.V., Kraeva L.A., Polev D.E., Goncharov N.E., Saitova A.T., Goloshapov O.V., Popenko L.N., Kruglov A.N., Pyasetskaya M.F., Gladin D.P., Melnikova E.V., Sidorenko S.V. Phenotypical and molecular-genetic characteristics of *Acinetobacter baumannii* isolates from nosocomial infections with fatal outcomes. Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 60-65. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-60-65

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛЯТОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII*, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ С ЛЕТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ

^{1,2,3}Гончарова А.Р. (м.н.с.; лаборант-исследователь; ассистент кафедры), ^{1,4}Гостев В.В. (с.н.с.; доцент)*, ²Краева Л.А. (зав. лаб.), ²Полев Д.Е. (с.н.с.; руководитель группы), ²Гончаров Н.Е. (м.н.с.), ²Сaitова А.Т. (лаборант-исследователь), ⁵Голощанов О.В. (зав. отд.), ⁶Попенко Л.Н. (зав. лаб.), ⁷Круглов А.Н. (зав. лаб.), ⁸Пясецкая М.Ф. (врач-бактериолог), ³Гладин Д.П. (и.о. зав. кафедрой), ⁹Мельникова Е.В. (зав. лаб.), ^{1,4}Сидоренко С.В. (зав. НИО; профессор кафедры)

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург; ²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург; ⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁵Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург; ⁶Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург; ⁷Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Москва; ⁸Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург; ⁹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Acinetobacter baumannii являются одними из наиболее значимых нозокомиальных патогенов, распространение которых представляет угрозу для пациентов, находящихся в отделениях реанимации, и иммунокомпрометированных больных ввиду множественной лекарственной устойчивости и, как следствие, высокого уровня летальности от ассоциированных с ними инфекций. Целью нашего исследования было представить фенотипическую и молекулярно-генетическую характеристику госпитальных изолятов *A. baumannii*, выделенных в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга, при нозокомиальных инфекциях с летальными исходами. Анализируемые изоляты были собраны преимущественно от пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и выделены из бронхоальвеолярного лаважа и мокроты. Единичные штаммы получены из раневого отделяемого, материала центрального венозного катетера, гемокультуры и дренажа. Все включенные в исследование *A. baumannii* показали экстремально-резистентный фенотип. Наиболее активным антибактериальным препаратом оказался колистин. При анализе резистома изолятов выявили наличие широкого спектра генов устойчивости к большинству классов антибактериальных препаратов. Клональная структура представлена шестью сиквенс-типами по схеме Pasteur и восемь – по схеме Oxford, идентифицированы изоляты, относящиеся к клонам «высокого эпидемического риска». Поиск генов вирулентности показал наличие у всех изолятов генов, ответственных за адгезию, биопленкообразование, уклонение от иммунных реакций организма, чувствительность кворума, работу эффлюксных помп и специфические системы хелатирования железа.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, *Acinetobacter baumannii*, госпитальные инфекции, вирулентность, летальность

* Контактное лицо: Гостев Владимир Валерьевич, e-mail: guestvv11@gmail.com

PHENOTYPICAL AND MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF ACINETOBACTER BAUMANNII ISOLATES FROM NOSOCOMIAL INFECTIONS WITH FATAL OUTCOMES

^{1,2,3}Goncharova A.R. (junior scientific researcher; research technician; teaching assistant), ^{1,4}Gostev V.V. (senior scientific researcher; associate professor), ²Kraeva L.A. (head of laboratory), ²Polev D.E. (senior scientific researcher; head of group), ²Goncharov N.E. (junior scientific researcher), ²Saitova A.T. (research technician), ⁵Goloshapov O.V. (head of department), ⁶Popenko L.N. (head of laboratory), ⁷Kruglov A.N. (head of laboratory), ⁸Pyasetskaya M.F. (bacteriologist), ³Gladin D.P. (acting head of department), ⁹Melnikova E.V. (head of laboratory), ^{1,4}Sidorenko S.V. (head of the department; professor)

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg; ²St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg; ³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg; ⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; ⁵R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg; ⁶St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg; ⁷Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow; ⁸Children's City Clinical Hospital №5 named after N.F. Filatova, St. Petersburg; ⁹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Acinetobacter baumannii is one of the most significant nosocomial pathogens, which spread constitutes a grave menace to patients in intensive care units and immunocompromised patients due to multidrug resistance and, as a consequence, a high mortality rate from associated infections. The purpose of this study was to present the phenotypic and genetic characteristics of nosocomial isolates of *A. baumannii* from fatal patients in multidisciplinary hospitals in St. Petersburg. The analyzed isolates were obtained principally from patients with lower respiratory tract infections and isolated from bronchoalveolar lavage and sputum samples. Several strains were received from wound, central venous catheter tip culture, blood culture and drainage. All *A. baumannii* included in the study showed an extremely resistant phenotype. Colistin had the highest activity against the analyzed. Resistome analysis showed the presence of a wide range of genetic determinants of resistance to most classes of antibacterial drugs. The clonal structure is represented by six sequence types according to the Pasteur scheme and eight types according to the Oxford scheme; isolates belonging to "high epidemic risk" clones were identified. Virulence factors screening showed the presence of genes responsible for adhesion, biofilm formation, immune evasion, quorum sensing, the operation of efflux pumps and specific iron chelation systems in all isolates.

Key words: antibiotic resistance, *Acinetobacter baumannii*, nosocomial infections, virulence, lethality

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время из огромного многообразия микроорганизмов бактерии рода *Acinetobacter* spp. являются одними из наиболее значимых возбудителей инфекционных заболеваний [1-3]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отнесла представителей этого рода к крайне приоритетной группе по уровню потребности в создании новых антибиотиков. Ацинетобактеры стали рассматриваться в качестве серьезной проблемы для здоровья человека в 1980-х годах, когда врачи столкнулись с трудностями в лечении из-за устойчивости к антибиотикам. Клинические проявления ацинетобактер-ассоциированных инфекций крайне разнообразны: возбудитель способен поражать практически все ткани организма человека, однако наиболее частой формой манифестации является вентилятор-ассоциированная пневмония и другие инфекции нижних дыхательных путей [4]. Сложность борьбы с ацинетобактериями связана с их необычайной генетической пластичностью, выражающейся в высокой способности приобретать детерминанты устойчивости к противомикробным препаратам. В частности, растет число штаммов, резистентных к карбапенемам, которые ранее считали препаратами резерва для лечения госпитальных инфекций, однако в нынешних реалиях практически утратили свою актуальность. Способность прикрепляться к абиотическим поверхностям, формировать биопленки и сопротивляться высыханию вкупе с множественной устойчивостью к антибиотикам и дезинфектантам являются основными факторами, лежащими в основе успешности этой бактерии как нозокомиального патогена. В последнем отчете ECDC (WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020 data) сообщается, что доля карбапенем-резистентных штаммов *Acinetobacter* spp. в 2020 г. колебалась от 1% в 3 из 38 странах (Ирландия, Норвегия, Нидерланды) до >50% – в 21 из 38 странах (в основном, Южная и Восточная Европа). В России с 2016 г. существенно увеличилось количество грамтрицательных карбапенем-резистентных штаммов, включая и *Acinetobacter* spp., выделяемых у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [5]. Устойчивость этих штаммов к фторхинолонам остается на прежнем уровне – 93,4-94,7%, к аминогликозидам наблюдается рост резистентности с 75,0% в 2016 г. до 89,3% в 2020 г. Согласно данным ресурса AMRmap, на сегодняшний день доля *A. baumannii* среди возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 14,5%, что по частоте встречаемости незначительно уступает *Pseudomonas aeruginosa* (16,7%) и *Klebsiella pneumoniae* (27,2%) [5]. Тенденция к распространению множественно- и экстремально-устойчивых *A. baumannii*

определяет необходимость детального изучения механизмов резистентности, а также важность проведения молекулярно-генетического мониторинга.

Цель настоящего исследования: изучить антибиотикорезистентность, факторы вирулентности и клональную структуру нозокомиальных изолятов *A. baumannii*, выделенных от пациентов с летальными исходами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Бактериальные изоляты. Сбор бактериальных изолятов осуществляли в отделениях реанимации и интенсивной терапии нескольких многопрофильных стационаров в 2022-2023 гг. В качестве основного критерия включения изолятов в исследование было выделение бактериальной культуры спустя 48 ч после госпитализации пациентов. Для анализа были отобраны изоляты от пациентов с летальным исходом. Выделение и первичную видовую идентификацию проводили в локальных бактериологических лабораториях. Полученные культуры для дальнейшего изучения сохраняли в триптиказо-соевом бульоне с добавлением глицерина (30%) при -80 °С.

Идентификация и определение чувствительности к антибиотикам. Видовую реидентификацию выполняли с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) (Microflex LT Bruker Daltonics, Германия) с очками (score) идентификации не менее 2,2 в программе MALDI Biotyper. Определение чувствительности к 14 антибактериальным препаратам осуществляли методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтон (BIO-RAD, США) в соответствии со стандартом ISO 20776-1:2019. Интерпретировали результаты согласно критериям EUCAST v.13.1 и CLSI M100-ED33. В качестве контрольного штамма использовали *Pseudomonas aeruginosa* ATCC® 27853.

Для экстракции геномной ДНК применяли набор DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Подготовку ДНК-библиотек для полногеномного секвенирования на платформе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай) проводили с помощью набора MGIEasy Fast FS DNA Library Prep Set (MGI, Китай) в соответствии со стандартным протоколом. Секвенирование осуществляли в парноконцевом режиме с длиной прочтений по 150 нт каждое. Фильтрацию и оценку качества ДНК-ридов выполняли с использованием Trim Galore! (version 0.6.7) и FastQC (version 0.11.9). Сборка геномов de novo проводилась в SPAdes (version 3.13.1) с последующей оценкой качества в QUAST (version 5.2.0). Для мультилокусно-го сиквенс-типирования (МЛСТ) по схемам Pasteur и Oxford использовали скрипт MLST (<https://github.com/tseemann/mlst>). Определение

капсульных типов (KL) и локуса внешнего ядра липоолигосахарида (OCL) осуществляли при помощи Kaptive 2.0.7 [6]. Для поиска генов вирулентности и резистентности использовали скрипт ABRicate 0.9.8 (<https://github.com/tseemann/abricate>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируемые изоляты (n=27) были получены от пациентов с летальными исходами, очаг инфекции у большинства лиц был локализован в нижних дыхательных путях (n=12), патогены были выделены из бронхоальвеолярного лаважа (n=10) и мокроты (n=2). Остальные изоляты (n=15) были получены из раневого отделяемого, материала центрального венозного катетера, гемокультур и дренажей.

Изоляты *A. baumannii* характеризовались экстремально-резистентным фенотипом. Все культуры проявляли устойчивость к цефепиму (МПК >256 мкг/мл), имипенему (МПК 8 – >64 мкг/мл), меропенему (МПК 8 – >128 мкг/мл), дорипенему (МПК 4 – >64 мкг/мл), амикацину (МПК 64 – >256 мкг/мл) и ципрофлоксацину (МПК 32 – >64 мкг/мл). К гентамицину, согласно критериям CLSI, были устойчивы 24 изолята, умеренно резистентны – 2, чувствителен – 1; по критериям EUCAST: устойчивых 26 штаммов, чувствителен – 1. К ампициллин-сульбактаму оказался чувствителен один изолят, к доксициклину и тетрациклину – по 19 устойчивых изолятов. Не было выявлено колистин-устойчивых изолятов (МПК <2 мкг/мл).

В ряде случаев для лечения инфекций, ассоциированных с *A. baumannii*, в схемы терапии *off-label* включают тигециклин, цефепим-сульбактам и сульбактам. МПК₅₀ и МПК₉₀ для тигециклина составили 2 мкг/мл и 4 мкг/мл соответственно (диапазон МПК 0,125–8 мкг/мл), для сульбактама – 32 мкг/мл и 64 мкг/мл (диапазон МПК 8–128 мкг/мл), для цефепим-сульбактама (в соотношении 1:1) – 32 мкг/мл и >64 мкг/мл (диапазон МПК 8 – >64 мкг/мл).

Анализ резистомы данных изолятов показал наличие генов устойчивости к широкому спектру антибактериальных препаратов. Устойчивость к бета-лактамам антибиотикам была опосредована наличием видоспецифичных цефалоспориноз группы ADC: у изолятов, относящихся к ST2^{Pas}/ST195/ST1816^{Oxf} – ADC-73 (n=17), ST19^{Pas}/ST231^{Oxf} – ADC-185 (n=1), ST45^{Pas}/ST493^{Oxf} – ADC-11 (n=1), ST78^{Pas}/ST944/ST1961^{Oxf} – ADC-152 (n=5), ST400^{Pas}/ST1100^{Oxf} – ADC-179 (n=2), ST25^{Pas}/ST229^{Oxf} – ADC-26 (n=1), а также бета-лактамаз широкого спектра – CARB-14 (n=5) и TEM-1D (n=8), бета-лактамаз расширенного спектра семейства PER (PER-1, n=6 и PER-7, n=1) и GES-12 (n=2). Все изоляты имели различные аллельные варианты видоспецифичной для *A. baumannii* сериновой карбапенемазы OXA-51_{like} (OXA-100 – у пред-

ставителей ST400^{Pas}/ST1100^{Oxf} (n=2), OXA-64 – у представителей ST25^{Pas}/ST229^{Oxf} (n=1), OXA-66 – у представителей ST2^{Pas}/ST195/ST1816^{Oxf} и ST45^{Pas}/ST493^{Oxf} (n=18), OXA-69 – у представителей ST19^{Pas}/ST231^{Oxf} (n=1), OXA-90 – у представителей ST78^{Pas}/ST944/ST1961^{Oxf} (n=5). Наличие генов приобретенных карбапенемаз, относящихся к группам OXA-23 (n=18), OXA-72 (n=7), выявлено у 25 изолятов. Ко-продукторов OXA-23 и OXA-24/40 и продукторов металло-бета-лактамаз обнаружено не было. Резистентность к аминогликозидам у 21 изолята была обусловлена набором аминогликозид-модифицирующих ферментов и ферментов, отвечающих за рибосомальное метилирование. У шести ацинетобактеров было выявлено лишь по одному ферменту – амикацин-ацетилтрансфераза Aac(6')-Iaa_1 (n=4) или аминогликозид-фосфотрансфераза Aph(3')-VIa_1 (n=2). Уровень МПК гентамицина коррелировал с набором аминогликозид-превращающих ферментов: изоляты с МПК гентамицина 0,5 – 8 мкг/мл имели лишь по одному ферменту – Aac(6')-Iaa_1 или Aph(3')-VIa_1, в то время как штаммы с МПК 32 – >256 мкг/мл характеризовались набором из 5-6 ферментов в разных комбинациях (Aac(3)-IIa_1, Aac(6')-Iaa_1, Aph(3'')-Ib_2, Aph(6)-Id_1, ArmA_1, Aph(3')-Ia_7, AadA2_1, Ant(2'')-Ia_1). Видоспецифичный ген *ant(3'')-IIa* был выявлен у всех изолятов *A. baumannii*.

Также были обнаружены гены, детерминирующие устойчивость к макролидам – *mph(E)* и *msr(E)* (n=18), тетрациклинам – *tet(B)_1* (n=18) и *tet(B)_2* (n=1), фениколам – *catA1* (n=10), *cmlA1_1* (n=1), *cmlA1_2* (n=2), *floR* (n=4) и сульфонидам – *sul1* (n=14), *sul2* (n=15) и *dfrA7* (n=2).

По результатам мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ) были идентифицированы шесть сиквенс-типов (ST) по схеме Pasteur и восемь ST – по схеме Oxford. Большинство изолятов *A. baumannii* принадлежали к ST2^{Pas}/ST195/ST1816^{Oxf} (n=17) международной клональной линии ICL2 (CC2) и к ST78^{Pas}/ST944/ST1961^{Oxf} (n=5) международной клональной линии ICL6 (CC78), представляющих собой «клоны высокого эпидемического риска». Единичные изоляты (n=2) относились к ST400^{Pas}/ST1100^{Oxf}, не принадлежащим к международным клональным линиям, к ST19^{Pas}/ST231^{Oxf} (IC1; CC1), ST25^{Pas}/ST229^{Oxf} (IC7, CC25), ST45^{Pas}/ST493^{Oxf} (IC2; CC2) – по 1 изоляту соответственно. Несоответствие ST по схемам Pasteur и Oxford объясняется тем, что наборы локусов в этих схемах пересекаются лишь частично. Схема Oxford дифференцирует большее число ST из-за высокой вариабельности генов, входящих в типирование. Однако также отметим, что данная схема предусматривает типирование по гену *gdhB*, который может иметь паралог *gdhB2* в геномах *A. baumannii* [7]. По

этой причине по результатам МЛСТ у одного изолята можно получить два варианта ST.

Согласно данным типирования по капсульному антигену (KL), половина изолятов *A. baumannii* (n=13) относилась к KL3, 8 – к KL28, 2 – к KL15, по одному изоляту – к менее распространенным типам: KL116, KL49, KL7, KL91. Типирование по генам OCL локуса показало принадлежность большинства изолятов к OCL1 (n=25), единичные изоляты относились к OCL5 и OCL6.

Поиск генов вирулентности продемонстрировал наличие в вируломе всех изолятов генов, ответственных за адгезию (*ompA*, *ata*, *pil*), биопленкообразование (*ade*, *bab*, *csu*, *pga*), уклонение от иммунных реакций организма (*lps*, *lpx*), неспецифических эффлюксных помп (*ade*) и систем хелатирования железа (*bar*, *bau*, *bas*, *hemO*). Подобный спектр генов не имеет корреляции с повышенной вирулентностью и характерен для всех *A. baumannii*.

ОБСУЖДЕНИЕ

A. baumannii является одним из важнейших патогенов, который на протяжении многих лет удерживает лидирующие позиции в структуре нозокомиальных патогенов в России, что подтверждается результатами большинства многоцентровых исследований. Распространение множественно-устойчивых изолятов по стационарам представляет серьезную проблему для клиницистов, обуславливая сложность выбора эмпирической и этиотропной терапии. В нашем исследовании все культуры, полученные от пациентов с летальными исходами, оказались экстремально-устойчивыми и были нечувствительны к большинству основных классов антибактериальных препаратов, за исключением полимиксинов. В ряде случаев активность сохранялась у тетрациклинов и аминогликозидов. Сульбактам, проявляющий в отношении ацинетобактеров бактерицидную активность как в моноварианте, так и в комбинации с цефепимом (1:1), также показал низкую эффективность. МПК тигециклина, который по последним рекомендациям ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease) входит в список рекомендованных препаратов для лечения инфекций, связанных с карбапенем-резистентными ацинетобактерами, примерно у 40% изолятов не превышала 1 мкг/мл, что может свидетельствовать о его потенциальном успехе в лечении госпитальных инфекций [8]. Однако по данным различных авторов, монотерапия тигециклином остается спорным вопросом, поскольку в ряде исследований отмечена тенденция к более высокому уровню смертности и низким показателям эрадикации микроорганизмов [9]. Также существуют сообщения о случаях гетерорезистентности в отношении тигециклина, что, чаще всего, упускается в рутинной лабораторной диагностике и приводит к неверной интерпретации катего-

рий чувствительности и резистентности, безусловно определяя некорректный микробиологический ответ [10]. Полимиксины остаются главным классом препаратов, устойчивость к которым распространена не так широко. Несмотря на это, многоцентровые исследования из года в год регистрируют рост количества устойчивых изолятов [11].

Молекулярно-генетическое типирование выделенных штаммов показало превалирование клона ST2^{Pas}/ST195/ST1816^{Oxf} среди изучаемых изолятов, что согласуется с результатами отечественных и зарубежных публикаций [12, 13]. Отметим, что клистин-устойчивые изоляты, по данным крупных исследований, часто относятся именно к ST2^{Pas} [14]. В нашей выборке вторым по частоте распространения генотипом был ST78^{Pas}/ST944/ST1944^{Oxf}, который был впервые описан в России и для нашей страны является эндемичным [12]. В последних обзорах по молекулярной эпидемиологии *A. baumannii* отмечено, что экспансия клональной линии ICL6 характерна для стран Латинской и Северной Америки [13]. Для представителей данной клональной линии ранее было описано наличие хромосомно-интегрированного гена, кодирующего БЛРС СТХ-М-115, однако в исследуемых нами изолятах его обнаружено не было [15]. Единичные изоляты, относящиеся к ST400^{Pas}/ST1100^{Oxf}, ST25^{Pas}/ST229^{Oxf} и ST45^{Pas}/ST493^{Oxf}, не имели фенотипически значимых преимуществ за исключением штамма, принадлежащего к ST19^{Pas}/ST231^{Oxf}, который проявил чувствительность к ампициллин-сульбактаму и гентамицину. Практически все исследуемые ацинетобактеры были носителями генов приобретенных карбапенемаз групп OXA-23 и OXA-24/40_{like}, однако у двух изолятов, относящихся к ST400^{Pas}/ST1100^{Oxf}, таковых обнаружено не было. Вероятно, именно в связи с этим МПК карбапенемов была значительно ниже и варьировала от 4 до 16 мкг/мл. Данные о соотношении распространенности различных карбапенемаз разнятся. В отличие от результатов исследования МАРАФОН [16], которое описывает преобладание изолятов с OXA-24/40_{like}, среди наших культур *A. baumannii* чаще имели карбапенемазу OXA-23. Продуцентов NDM, VIM и IMP среди исследуемых нами культур отмечено не было, хотя сообщения о таких ацинетобактерах на территории России регистрируются [5].

В работах большинства исследователей в отношении изучения вирулентности и ее регуляции у ацинетобактеров звучат гипотезы о низком вирулентном потенциале по отношению к макроорганизму [17, 18] и об отсутствии четкой корреляции между набором генов, детерминирующих факторы вирулентности и клиническими исходами пациентов с ацинетобактер-ассоциированными инфекциями [19]. Спектр генов вирулентности у клинических изолятов, выделенных от пациентов с летальными исходами, в нашем исследовании является видоспецифическим для *A. baumannii* вне зависимости от генетической линии. Исходя из этого, целесообразно рассматривать патогенность для макроорганизма в виде совокупности факторов множественной лекарственной устойчивости, факторов вирулентности, отягощающих элиминацию возбудителя и коморбидности пациента. Сложность формулирования конкретных маркеров, которые могли бы позволить спрогнозировать клинический исход, обуславливает необходимость проведения фундаментальных *in vitro* и *in vivo* исследований по изучению корреляции вирулентных свойств ацинетобактеров и их участия в патогенезе инфекционного процесса.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наибольшую опасность представляют клоны высокого эпидемического риска *A. baumannii*, обладающие экстремальной и панрезистентностью, имеющие тенденцию к быстрому распространению в госпитальной среде, что, как следствие, значительно затрудняет выбор эмпирической и этиотропной терапии нозокомиальных инфекций. Необходимо дальнейшее детальное изучение маркеров вирулентности для возможного формулирования прогностических критериев течения ассоциированных с ацинетобактерами инфекций.

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» НИОКТР № 124021400014-5.

ЛИТЕРАТУРА

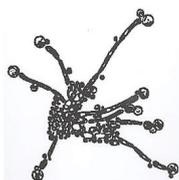
1. Vázquez-López R., Solano-Gálvez S.G., Juárez Vignon-Whaley J.J., et al. Acinetobacter baumannii resistance: a real challenge for clinicians. *Antibiotics* (Basel). 2020; 9 (4): 205. doi: 10.3390/antibiotics9040205
2. Lee C.R., Lee J.H., Park M., et al. Biology of Acinetobacter baumannii: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017; 7: 55. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055
3. Kumar S., Anwer R., Azzi A. Virulence potential and treatment options of multidrug-resistant (MDR) Acinetobacter baumannii. *Microorganisms.* 2021; 9 (10): 2104. doi: 10.3390/microorganisms9102104
4. Asif M., Alvi I.A., Rehman S.U. Insight into Acinetobacter baumannii: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 1249-1260. doi:

10.2147/IDR.S166750

5. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23 (2): 198-204. [Kuzmenkov A., Vinogradova A., Trushin I., et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2021; 23(2):198-204]. doi: 10.36488/cmasc.2021.2.198-204
6. Wyres K.L., Cahill S.M., Holt K.E., et al. Identification of *Acinetobacter baumannii* loci for capsular polysaccharide (KL) and lipooligosaccharide outer core (OCL) synthesis in genome assemblies using curated reference databases compatible with Kaptive. Microb Genom. 2020; 6 (3):e000339. doi: 10.1099/mgen.0.000339
7. Gaiarsa S., Batisti Biffignandi G., Esposito E.P., et al. Comparative analysis of the two *Acinetobacter baumannii* multilocus sequence typing (MLST) schemes. Front. Microbiol. 2019; 10: 930. doi: 10.3389/fmicb.2019.00930
8. Paul M., Carrara E., Retamar P., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin. Microbiol. Infect. 2022; 28 (4): 521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
9. Ni W., Han Y., Zhao J., et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Antimicrob. Agents. 2016; 47 (2): 107-16. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011
10. Jo J., Ko K.S. Tigecycline heteroresistance and resistance mechanism in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Microbiol Spectr. 2021; 9 (2): e0101021. doi: 10.1128/Spectrum.01010-21
11. Lyu C., Zhang Y., Liu X., et al. Clinical efficacy and safety of polymyxins based versus non-polymyxins based therapies in the infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect. Dis. 2020; 20: 296. doi: 10.1186/s12879-020-05026-2
12. Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Алябьева Н.М. и др. Генотипы и носительство генов β-лактамаз у карбапенеморезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных в г. Москве. Антибиотики и химиотерапия. 2017; 62 (11-12): 29-34. [Chebotar I.V., Kryzhanovskaya O.A., Alyabieva N.M., et al. Genotypes and β-lactamase gene carriage in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in Moscow. Antibiotics and Chemotherapy. 2017; 62 (11-12): 29-34. (In Russ.)].
13. Müller C., Reuter S., Wille J., et al. A global view on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. mBio. 2023:e0226023. doi: 10.1128/mbio.02260-23
14. Novović K., Jovčić B. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*: molecular mechanisms and epidemiology. Antibiotics (Basel). 2023; 12 (3): 516. doi: 10.3390/antibiotics12030516
15. Pfeifer Y., Hunfeld K.P., Borgmann S., et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ST78 with OXA-72 carbapenemase and ESBL gene blaCTX-M-115. J. Antimicrob. Chemother. 2016; 71 (5): 1426-8. doi: 10.1093/jac/dkv462
16. Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 171-180. [Shek E.A., Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016". Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21(2):171-180.]. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.171-180
17. Shadan A., Pathak A., Ma Y., et al. Deciphering the virulence factors, regulation, and immune response to *Acinetobacter baumannii* infection. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2023; 13: 1053968. doi: 10.3389/fcimb.2023.1053968
18. Shelenkov A., Petrova L., Zamyatin M., et al. Diversity of international high-risk clones of *Acinetobacter baumannii* revealed in a Russian Multidisciplinary Medical Center during 2017-2019. Antibiotics (Basel). 2021; 10 (8): 1009. doi: 10.3390/antibiotics10081009
19. Wong D., Nielsen T.B., Bonomo R.A., et al. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* Infections: a century of challenges. Clin. Microbiol. Rev. 2017; 30 (1): 409-447. doi: 10.1128/CMR.00058-16

Поступила в редакцию журнала 30.11.23

Принята к печати: 11.12.23



Для цитирования: Мурадова С.А., Гурбанова С.Ф. Эндобионты грибковых клеток как подтверждение симбиогенетической теории? Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 66-72. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-66-72

For citation: Muradova S.A., Gurbanova S.F. Endobionts of fungal cells as verification of the symbiogenetic theory? Problems in Medical Mycology. 2024; 26 (1): 66-72. (In Russ). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-1-66-72

ЭНДОБИОНТЫ ГРИБКОВЫХ КЛЕТОК КАК ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СИМБИОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ?

**Мурадова С.А. (старший преподаватель),
Гурбанова С.Ф. (доцент)***

Азербайджанский медицинский университет (кафедра медицинской микробиологии и иммунологии), Баку, Азербайджан

Ранее мы сообщали [1], что при росте некоторых штаммов грибов рода *Candida* на питательной среде Сабуро при посеве их «газоном» наблюдаются стерильные зоны – зоны лизиса. При исследовании причины зон лизиса были выявлены подвижные бактерии (бделловибриноподобные организмы, *Bdellovibrio-like organisms* – BLO) в вакуолях *C. albicans*, а также изучено взаимодействие между этими микроорганизмами.

Целью настоящей работы было обнаружение эндобионтов у представителей грибов рода *Candida*, а также других дрожжевых грибов. Исследовали микромицеты *C. albicans* (51 штамм), *Pichia kudriavzevii* (13), *C. dubliniensis* (2), *C. tropicalis* (13), *Kluyveromyces marxianus* (3), *Meyerozyma guilliermondii* (2), *C. parapsilosis* (3), *C. inconspicua* (2), *Nakaseomyces glabratus* (3) и *Trichomonascus ciferrii* (5), а также 11 неидентифицированных дрожжевых грибов, выделенных от больных преимущественно с респираторными, пищеварительными и мочеполовыми патологиями. Также изучены эталонные штаммы *C. albicans* РКПГ Y-401/885-653, *N. glabratus* РКПГ Y-1188, *P. kudriavzevii* РКПГ Y-526, *C. tropicalis* РКПГ Y-531, в том числе и 5 неидентифицированных штаммов, изолированных из окружающей среды, а также культуры *Saccharomyces cerevisiae* и «*S. boulardii*».

Установлено, что во всех (в 100% случаях) культурах грибов *Candida*, выделенных из разных биотопов, обнаружены эндосимбионты или эндобактерии (эндобионты), которые при этом не вызывали лизиса клеток микромицетов. Эндобактерии (ЭБ) не уничтожали клетки хозяина сразу, как BLO, а способствовали их более длительному существованию в неблагоприятной среде. Формирование симбиоза между ЭБ, дрожжами и дрожжеподобными грибами, вероятно, является результатом эволюции.

Ключевые слова: грибы рода *Candida*, эндобионты

ENDOBIONTS OF FUNGAL CELLS AS VERIFICATION OF THE SYMBIOGENETIC THEORY?

Muradova S.A. (senior lecturer), Gurbanova S.F. (associate professor)

Azerbaijan Medical University (Department of Medical Microbiology and Immunology), Baku, Azerbaijan

Earlier we reported [1] that on a lawn culture of some *Candida* strains on Sabouraud medium, sterile zones (zones of lysis) are observed. We have detected unknown motile bacteria (*Bdellovibrio-like organisms* – BLO) inside of *Candida* cells, and we have also investigated the interaction between fungal cells and BLO.

The purpose of this work was to detect endobionts in representatives of fungi of the *Candida* genus, as well as other yeast fungi. We have studied the micromycetes *C. albicans* (51 strains), *Pichia kudriavzevii* (13), *C. dubliniensis* (2), *C. tropicalis* (13), *Kluyveromyces marxianus* (3), *Meyerozyma guilliermondii* (2), *C. parapsilosis* (3), *C. inconspicua* (2), *Nakaseomyces glabratus* (3) and *Trichomonascus ciferrii* (5), as well as 11 unidentified yeast fungi isolated from patients mainly with diseases of the respiratory, digestive and genitourinary systems. Reference *C. albicans* strains (RCPF Y-401/885-653), *N. glabratus* (RCPF Y-1188), *P. kudriavzevii* (RCPF Y-526), *C. tropicalis* (RCPF Y-531) were also studied, including 5 unidentified strains isolated from the environment, as well as cultures of *Saccharomyces cerevisiae* and «*S. boulardii*».

As a result of the investigation we have clarified that all cultures of *Candida* fungi, isolated from different biotopes include endosymbionts or endobacteria (endobionts), while they don't cause lysis the fungal cells. Endobionts (EB) don't destroy the host cells immediately like BLO, but contribute to their longer existence in an unfavorable environment. The formation of a symbiosis between EB, yeast and yeast-like fungi is probably the result of evolution.

Key words: fungi of the *Candida* genus, endobionts

ВВЕДЕНИЕ

В 2015 г. мы опубликовали данные по исследованию методом оптического и электронного (ТЭМ) микроскопирования взаимодействия бделловибриноподобных организмов (*Bdellovibrio-like organisms* – BLO), паразитирующих в клетках *Candida albicans* [1]. BLO были изучены как причина участков лизиса

* Контактное лицо: Гурбанова Сара Фикрет кызы, e-mail: sara_namik@mail.ru

на питательных средах в культуре грибов. Результаты последующих исследований ставили под сомнение, что описанные микроорганизмы являются BLO, поэтому в данной работе мы представляем их как эндобионты (ЭБ).

Бделловидные и подобные микроорганизмы (BLO) – активно движущиеся, иногда изогнутые палочковидные облигатные хищники, размером около 1 мкм, в основном паразитирующие в граммотрицательных бактериях [2-4]. BLO – мембранные паразиты, которые случайно сталкиваются со своей добычей [5], прилипают к ней, переходят в периплазматическое пространство, где питаются и размножаются [3].



Рис.1. Схема жизненного цикла эндобионтов.

Установлено, что ЭБ имеют двухстадийный жизненный цикл: активно-подвижный и состояние покоя, размножаются во внутриклеточных вакуолях, и обе стадии протекают как внутри, так и вне клетки. Взаимоотношения ЭБ с грибами рода *Candida* наблюдали в препарате «раздавленная капля». В первые дни после культивации в клетках грибов *Candida* образовывалась вакуоль, а через несколько дней внутри отчетливо наблюдались подвижные мелкие микроорганизмы (1-2 особей). Растущие ЭБ покидают клетку и активно двигаются, как будто пытаются проникнуть в другие клетки гриба, но их повторного проникновения в другие клетки не обнаруживали. После чего внеклеточные активно-подвижные ЭБ одним концом прилипают к субстрату, «трепеща» теряют подвижность, сворачиваются в клубок и приобретают сферическую форму, окруженную капсулоподобным ореолом (Рис. 1). В процессе наблюдения препаратов в течение 35 дней под световым микроскопом отмечали постепенное уменьшение количества клеток *Candida* до полного их исчезновения и одновременного появления внеклеточных подвижных, а также сферических форм ЭБ, количество которых постепенно увеличивалось. Отметим, что размножение ЭБ в клетках грибов и их выход происходил постепенно.

По мере выхода зрелых ЭБ происходят основательные изменения в клетках-хозяина. Прежде всего, это нарушение целостности клеточной мембраны (утолщения, разрывы, рубцы), а также изменения в

строении клетки (формы, размеры и т. д.). На начальных стадиях развития ЭБ, несмотря на изменение в клетках *Candida*, грибы ещё долго сохраняют жизнеспособность и размножаются почкованием.

Выявленные же нами ЭБ долгое время не вызывали гибели клеток грибов, напротив, микромицеты могли сохранять свою жизнеспособность в течение длительного времени (6-12 месяцев) даже в суспензии. Только в одном случае обнаружили, что ЭБ пытаются проникнуть, пронизывая грибковую мембрану. В остальных случаях попыток ЭБ проникновения в клетку не регистрировали. ЭБ отличаются от BLO и тем, что присутствуют только в вакуолях. Активно-подвижные формы ЭБ выявляются как внутри вакуоли, так и вне клетки. В препаратах «раздавленная капля» некоторое время можно наблюдать подвижные ЭБ, затем они становятся неактивными и превращаются в неподвижные формы (сферической формы). Учитывая эти характеристики, важно уточнить, являются ли обнаруженные микроорганизмы случайными эндобионтами.

Целью исследования было обнаружение ЭБ среди изолятов *C. albicans*, а также других видов дрожжеподобных и дрожжевых грибов, выделенных из разных биотопов, и изучение их как причины появления участков лизиса в популяции микромицетов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали 51 штамм грибов *C. albicans*, выделенных от больных преимущественно с респираторными, пищеварительными и мочеполовыми патологиями и из других биотопов.

Наличие ЭБ выявляли также у 59 штаммов микромицетов, которые были изолированы при проведении микробиологических исследований из материалов от пациентов с разными патологиями, из них: 13 штаммов *Pichia kudriavzevii*, 2 – *Candida dubliniensis*, 13 – *Candida tropicalis*, 3 – *Kluyveromyces marxianus*, 2 – *Meyerozyma guilliermondii*, 3 – *Candida parapsilosis*, 2 – *Candida inconspicua*, 3 – *Nakaseomyces glabratus* и 5 – *Trichomonascus ciferrii*; также 11 штаммов представляли собой другие неидентифицированные дрожжевые грибы.

При изучении ЭБ использовали эталонные штаммы *C. albicans* РКПГ Y-401/885-653, *N. glabratus* РКПГ Y-1188, *P. kudriavzevii* РКПГ Y-526, *C. tropicalis* РКПГ Y-531, в том числе 5 неидентифицированных штаммов, выделенных из окружающей среды, а также культуры *Saccharomyces cerevisiae* и «*S. boulardii*».

Выявление ЭБ проводили микроскопическими методами в препаратах «раздавленная капля» с помощью оптического микроскопа и в ультратонких срезах под электронным микроскопом. Препараты «раздавленная капля» готовили из культур грибов,

которые хранились при комнатной температуре в течение 3-5 суток после 2 суток инкубации при температуре 37 °С. Микроскопировали под световым микроскопом при увеличении в x1000-x1500.

Для электронной микроскопии использовали культуры *S. albicans*, которые выдерживали при комнатной температуре в течение 10-12 суток. После чего готовили суспензию из культуры, центрифугировали в течение 5 минут, к осадку добавляли фиксатор – 2,5% глутаровый альдегид в 0,1M буфере (рН 7,2). Для постфиксации применяли 1% тетраоксид осмия (OsO₄). Обезвоживание проводили в различных концентрациях этилового спирта (50%, 70%, 95%) и изготавливали блоки из аральдид-эпона (Ar.Ep). Указанные действия выполняли согласно общеизвестной методике.

Из полученных блоков изготавливали ультратонкие срезы толщиной 60 нм соответственно на приборе LEICA EM KMR 3 на микротоме LEICA EM UC 7 и окрашивали 1% толуидиновым синим. Приготовленные препараты исследовали в просвечивающем электронном микроскопе JEM 1400 (Япония), в лаборатории электронной микроскопии АМУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Штаммы *S. albicans*, выделенные из разных биотопов, содержали ЭБ, которые были обнаружены в вакуолях в 100% случаев у всех изолятов этих микромицетов независимо от биотопа. Другие виды *Candida* spp. и дрожжевые грибы из различных биотопов также содержали ЭБ. ЭБ выявлены не только у всех клинических и неклинических штаммов *Candida*. Эталонные штаммы *S. albicans* РКПГ Y-401/885-653, *N. glabratus* РКПГ Y-1188, *P. kudriavzevii* РКПГ Y-526, *S. tropicalis* РКПГ Y-531, неидентифицированные дрожжевые грибы, выделенные из окружающей среды, в том числе культуры *S. cerevisiae* и «*S. boulardii*», также содержали ЭБ. Таким образом, ЭБ были обнаружены во всех клинических и эталонных (лабораторных) культурах как в клетках дрожжей, так и дрожжеподобных грибов. Длина внеклеточной формы эндобионта в готовом препарате составляла $1,83 \pm 0,18 \mu\text{m}$, ширина – $1,20 \pm 0,09 \mu\text{m}$.

Повторное выявление ЭБ при многократном получении чистых культур грибов и обнаружение их в лабораторных штаммах исключает предположение, что ЭБ являются случайными паразитами. С целью получения популяции микромицетов, не содержащей ЭБ, из каждой изолированной колонии грибов, выросших на среде Сабуро, готовили мазки и микроскопировали. При выявлении колоний, не содержащих ЭБ, их вновь пересеивали и культивировали на среде Сабуро. Однако, несмотря на многократное исследование, ЭБ наблюдали в отдельных клетках

даже после более 3-дневной культивации. Таким образом, нам не удалось получить популяции грибов, не содержащей ЭБ. Это еще раз подтверждает, что наличие ЭБ неслучайно, и они являются эндобионтами грибковых клеток.

В процессе исследований возникает вопрос: почему в некоторых случаях ЭБ выявляются сразу в свежих культурах грибов, а в других их можно обнаружить только в старых культурах? Предположительно, что при нахождении микромицетов в оптимальной среде установить в них ЭБ очень сложно. ЭБ также не наблюдают и в культурах, часто пересеиваемых на оптимальные питательные среды. Нет сомнений, что условия окружающей среды, в которых обитают грибы, влияют на взаимодействие грибковых клеток и ЭБ. Поэтому для внесения ясности было изучено влияние состава питательных сред, рН среды, температуры, противогрибковых и антибактериальных препаратов, эфирного масла тмина и химических веществ (methylethanolamine-C₁₄MEtA), полученных из нефтепродуктов, на внутриклеточное развитие ЭБ.

Для оценки влияния состава питательных сред на внутриклеточное развитие ЭБ использовали агар Сабуро, мясо-пептонный агар (МПА), мясо-пептонный бульон (МПБ), питательную среду на основе ферментативного гидролизата говяжьего мяса (ГМФ), сахарный агар и сахарный бульон, кровяной агар.

Установлено, что ЭБ чаще выявляется в вакуолях клеток *Candida*, выращенных в неблагоприятных для данных грибов питательных средах (МПА, ГМФ), чем у грибов, культивируемых в оптимальных условиях (среда Сабуро). У изолятов, находящихся в неблагоприятных условиях, ЭБ можно обнаружить уже с первых дней культивации, по крайней мере, в 1-2, а иногда и больше клеток грибов в поле зрения. Например, у грибов рода *Candida*, размножающихся на мясо-пептонном агаре, ЭБ отмечали у 32% штаммов на 1-2 дни культивации. Однако на таких средах, как Сабуро и сахарный агар, ЭБ выявляются не с первых дней, а только на 3-5 дни культивации.

Размножение ЭБ наблюдается и в старых культурах, даже если они культивируются на оптимальной среде. В старых культурах, помимо увеличения количества клеток с ЭБ в вакуолях, также возрастает число внеклеточных ЭБ. По мере старения культур и истощения питательных веществ количество внеклеточных ЭБ увеличивается. Известно, что «голодание» является стрессовым фактором для микроорганизмов, недостаток или истощение питательных веществ в среде, оказывая стресс на клетку хозяйина, ускоряет выявление ЭБ.

ЭБ в культурах, растущих в жидких средах, наблюдают в два раза чаще, чем в культурах, расту-

щих на плотных питательных средах. В суспензиях *Candida* в изотоническом растворе и дистиллированной воде, где отсутствуют питательные вещества, ЭБ обнаруживаются с высокой интенсивностью и внутри многих клеток, а также вне клеток в большом количестве.

pH среды не влияет на выявление ЭБ, они наблюдаются в кислой (pH=2), нейтральной (pH=6-7) и щелочной (pH=9) средах, но при pH=2 и pH=9 обнаруживаются исключительно внутриклеточные формы ЭБ.

Интенсивность выявления ЭБ в культурах *Candida* при температурах -18 °С, 4 °С, 37 °С и 42 °С различна: при 28 °С она была чаще и больше, чем при -18 °С, 4 °С, 37 °С и 42 °С.

Различные дозы антифунгальных препаратов, в частности амфотерицина В (6250, 3125 и 1562,5 мкг в 1 мл питательной среды), не убивают грибы, но ускоряют появление ЭБ. Подвижные и неподвижные формы ЭБ обнаруживаются как в вакуолях клеток, так и вне клетки.

Среды, содержащие различные концентрации антибактериальных препаратов (фуразолидон – 50 мг/мл, гентамицин – 40 мг/мл, ампициллин – 500 мг/мл), не предотвращали появление ЭБ, хотя их можно было наблюдать только внутри клеточных вакуолей. Возможно, что ЭБ чувствительны к антибактериальным препаратам.

Под воздействием 1% и 3% спиртово-водных растворов эфирного масла тмина на микромицеты в течение 15 минут в них ускоряются значительные изменения и появление ЭБ (1% спиртово-водный раствор тминного масла в течение 60 мин оказывает цитотоксическое действие на клетки грибов) [6]. Схожие результаты наблюдали при исследовании воздействия низких концентраций химических веществ (methylethanolamine- $C_{14}MEtA$), полученных из нефтепродуктов, на грибы *Candida* [7].

Получить чистую культуру ЭБ, несмотря на использование всех питательных сред (агар Сабуро, МПА, МПБ, ГМФ-среда, сахарный агар и сахарный бульон, кровяной агар), на которых они были найдены, а также на среде, содержащей экстракт дрожжей, при разных температурных режимах (28 °С, 37 °С) и pH 7 среды не оказалось возможным. По этой причине вопросы идентификации пока остаются открытыми. Невзирая на предпринятые попытки идентификации ЭБ, полученные результаты (данные не представлены) противоречивы. Так, морфология бактерий, выявленных при генетическом анализе, не соответствует электронно-микроскопическим изображениям обнаруженных нами ЭБ (Рис. 2).

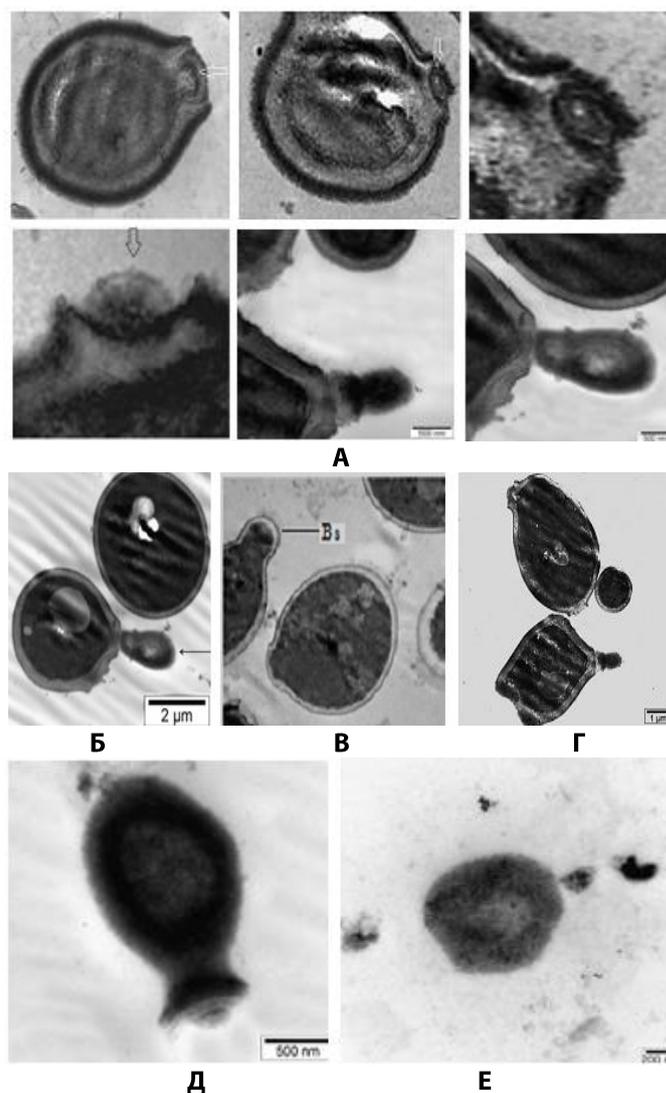


Рис. 2. Эндобионт под электронным микроскопом: А – эндобионт, поэтапно покидающий дрожжевую клетку; Б – эндобионт (указан стрелкой); В – процесс почкования; Г – сравнительное изображение отделенной бластоспоры (верхняя клетка) и выхода эндобионта из клетки (нижняя клетка); Д – внеклеточная форма эндобионта (2,18x1,36 μm); Е – сферическая форма эндобионта.

Таким образом, частота выявления ЭБ зависит от источника, откуда изолированы *Candida*, и срока культивации грибов в питательной среде. Пищевые потребности ЭБ удовлетворяются за счет эукариотической клетки, а любые факторы, замедляющие рост клеток грибов, ускоряют размножение ЭБ. Полученные результаты объясняют, почему у грибов рода *Candida*, выделенных от одних больных, ЭБ видны с первых дней, иногда даже в большом количестве, а у других – практически не видны, что может быть связано с индивидуальными особенностями организма (например, приёмом антимикробных препаратов, внутренней средой и т.д.).

Существование ЭБ не приводит к уничтожению клеток грибов. Эта особенность принципиально отличает их от ВЛО и фагов. Так, некоторые штаммы

грибов способны сохранять жизнеспособность от 6 до 12 месяцев даже в 0,85%-ном физиологическом растворе и дистиллированной воде. Таким образом, при инокуляции *Candida* spp., сохранившиеся в физиологическом растворе и дистиллированной воде в течение 6, 8 и 12 месяцев, образуют колонии на среде Сабуро, но наблюдается достоверное снижение количества образуемых ими колоний и увеличение числа внеклеточных форм ЭБ. Эти результаты доказывают, что ЭБ разрушают дрожжевые клетки не сразу, а, напротив, вызывают иммортализацию грибов в течение долгого времени. Также было установлено, что длительное (6-11 месяцев) хранение микромицетов в неблагоприятных условиях вызывает изменение морфологических, культуральных и биохимических свойств у большинства клеток.

Клетки *Candida*, длительное время находящиеся в неблагоприятных условиях, особенно в жидкой среде, способны переходить в некультивируемые формы. В мазках, приготовленных из засеянных штрихами колоний, при отсутствии видимого роста (в результате инкубации более 2-х дней) наблюдали достаточное количество разрушенных и живых клеток с вакуолями, содержащими подвижные ЭБ, а также внеклеточные ЭБ и их многочисленные сферические формы.

Полученные данные позволяют предположить, что микроорганизмы, обнаруженные в вакуолях клеток грибов, являются эндобионтами. Связь между наличием эндобионтов и появлением основательных изменений в клетках грибов неоспорима. Начальными изменениями являются образование вакуолей и повреждение клеточной мембраны. Эти изменения можно наблюдать в мазках, в полутонких и ультратонких срезах. В зависимости от среды и от продолжительности нахождения в ней штамма, изменения в клетке-хозяине продолжают, но, несмотря на них, можно наблюдать почкование грибковых клеток. В конечном итоге клетки грибов либо полностью разрушаются и вместе с клеточными элементами обнаруживаются микроорганизмы в различных формах (вибрионы, палочки, и др.), либо они превращаются в крупные тени сферической формы, которые затем лизируются (Рис. 3).

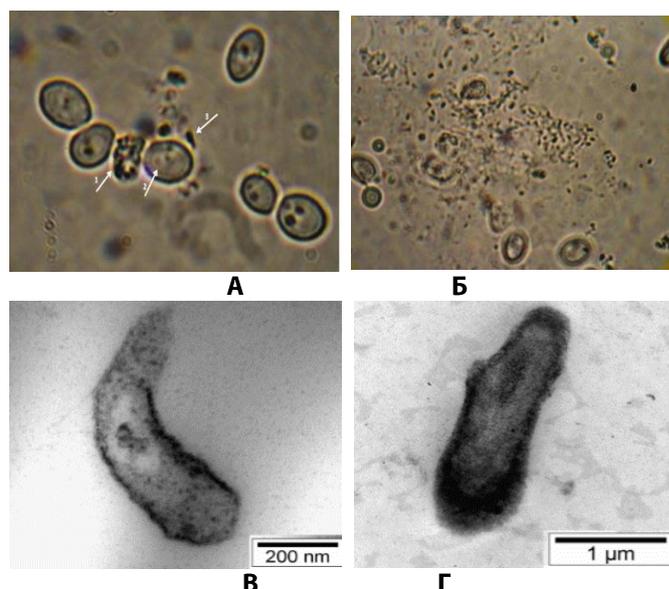


Рис. 3. А – *C. albicans* в препарате «раздавленной капли»: 1 – эндобионты в разрушенной грибной клетке; 2 – эндобионт внутри вакуоли; 3 – подвижная форма эндобионта, (указано стрелками). Б – вместе с клеточными элементами видны микроорганизмы в различных формах (препарат «раздавленная капля», 1500); В и Г – эндобионт под электронным микроскопом.

Также можно увидеть микроорганизмы различной формы в вакуолях и цитоплазме клетки *Candida* (Рис. 4 в-е).

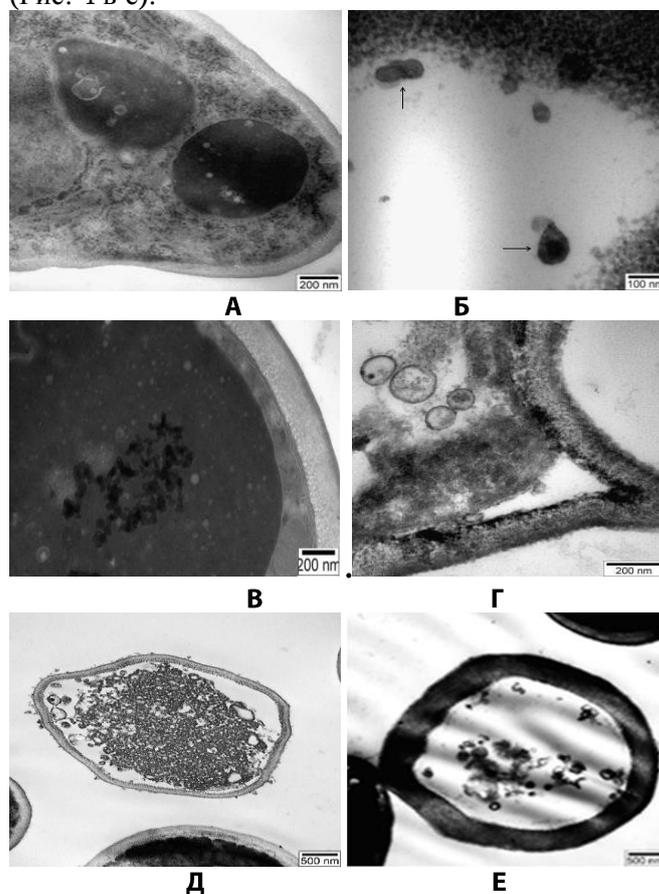


Рис. 4. Клетка *C. albicans* под электронным микроскопом: А-Б – эндобионты внутри вакуоли; В-Е – микроорганизмы различной формы в цитоплазме.

Существует множество научных данных о том, что дрожжевая клетка претерпевает основательные изменения под влиянием многих факторов [8], и эти изменения зависят от различных факторов [2, 8-10]. Мы утверждаем, что эти изменения могут возникать и естественным образом, без какого-либо внешнего воздействия. Роль «возраста» грибковых клеток в формировании этих изменений также неоспорима. Так, описанные изменения отдельных клеток могут наблюдаться в любых оптимальных средах и условиях культивирования. Неблагоприятные условия также ускоряют изменения в клетках грибов, что связано с появлением ЭБ, которое начинается в зависимости от возраста клетки-хозяина, от состава питательной среды (оптимальный, неблагоприятный, различные препараты или вещества и т. д.), от условий культивирования (температура, рН). Иными словами, появление ЭБ в клетках грибов ускоряется в ответ на любые (стрессовые) изменения окружающей среды.

Таким образом, выявленные нами участки лизиса, образующиеся на поверхности питательной среды при посеве «газоном» *Candida* spp. [1], не имеют связи с ЭБ, поскольку ЭБ обнаруживаются у всех дрожжей и дрожжеподобных грибов, а участки лизиса – лишь у некоторых штаммов. ЭБ живут внутри клеток и не разрушают клетку-хозяина, как BLO, а

помогают ей долго выжить в неблагоприятных условиях. Сосуществование бактерий и дрожжей в бесчисленном множестве микробных сообществ свидетельствует об их тесной связи, которая может быть результатом внутриклеточного нахождения бактерий внутри дрожжей. Tavakolian A. и соавторы с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и микроскопии дрожжей, обработанных амфотерицином В, показали, что бактерии (*Staphylococcus hominis*, *S. haemolyticus* и *Helicobacter pylori*) существуют внутри клетки дрожжей, высвобождаясь при определенных условиях [11], однако на данную работу поступили критические отзывы. Bruno D.C.F. с коллегами также обнаружили *Staphylococcus epidermidis* в чистых культурах *C. albicans*, изолированных из отдельных колоний [12].

Полученные результаты указывают, что формирование взаимодействия между ЭБ, дрожжами и дрожжеподобными грибами является результатом эволюции. В итоге взаимодействие между грибковой клеткой и эндобионтом может служить доказательством теории эндосимбиоза. Для подтверждения этой теории, прежде всего, следует провести более глубокий генетический анализ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мурадова С.А., Караев З.О., Курбанов А.И., Гурбанова С.Ф. Бделловибрионоподобные бактерии, паразитирующие в клетках грибов рода *Candida*. Материалы 3-го Международного микологического форума. Москва, 14-15 апреля. 2015: 77-79. [Muratova S.A., Karaev Z.O., Kurbanov A.I., Gurbanova S.F. Bdellovibrion-like bacteria parasitizing the cells of fungi of the genus *Candida*. Materials of the 3rd International Mycological Forum. Moscow, April 14-15. 2015: 77-79. (In Russ)].
2. Ellepola A.N.B, Rachel C., Khan Z. U., Samaranyake L. P. Microbiology and immunology Caspofungin-induced *in vitro* post-antifungal effect and its impact on adhesion related traits of oral *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* isolates. Microbiol. Immunol. 2016; 60 (3): 160-7. doi: 10.1111/1348-0421.12362
3. Kowalska J., Włodarczyk M. Predation among microorganisms: A huge potential of interspecies dependencies. Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). 2017; 71 (0): 906-914. doi: 10.5604/01.3001.0010.5608
4. Iebba V., Totino V., Santangelo F., et al. Bdellovibrio bacteriovorus directly attacks *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cystic fibrosis isolates. Front. Microbiol. 2014; 5: 280. doi: 10.3389/fmicb.2014.00280
5. Jashnsaz H., Al Juboori M., Weistuch C., et al. Hydrodynamic hunters. Biophys. J. 2017; 112: 1282-1289. doi: 10.1016/j.bpj.2017.02.011
6. Джалилова С.Г., Караев З.О., Мурадова С.А. и др. Электронно-микроскопическое изучение влияния эфирных масел, полученных из *Cuminum L.*, на грибы *Candida*. Материалы X научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые-медицине». Владикавказ, 2017: 71-75. [Jalilova S.G., Karaev Z.O., Muratova S.A. and others. Electron microscopic study of the effect of essential oils obtained from *Cuminum L.* on *Candida* fungi. Materials of the X scientific conference of young scientists and specialists with international participation "Young scientists in medicine". Vladikavkaz, 2017: 71-75. (In Russ)].
7. Asadov Z.H., Nasibova Sh.M., Rahimov R.A., et al. Effect of head group on the properties of cationic surfactants containing hydroxyethyl-and hydroxyethyl fragments. J. Molecular Liquids 2019; 274: 125-132. doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.100
8. Бакеева Л.Е., Северин Ф.Ф., Кнорре Д.А., Ожован С.М. Влияние амиодарона на ультраструктуру дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Ж. Цитология. 2009; 51 (11): 911-916. [Bakeeva L.E., Severin F.F., Knorre D.A., Ozhovan S.M. The effect of amiodarone on the ultrastructure of yeast *Saccharomyces cerevisiae*. J. Cytology. 2009; 51 (11): 911-

916. (In Russ)].

9. *Dmitriev V.V., Crowley D.E., Zvonarev A.N., et al.* Modifications of the cell wall of yeasts grown on hexadecane and under starvation conditions. *Yeast*. 2016; 33 (2): 55-62. doi: 10.1002/yea.314

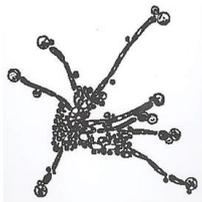
10. *Hultenby K., Chryssanthou E., Klingspor L., et al.* The effect of K101 Nail Solution on *Trichophyton rubrum* and *Candida albicans* growth and ultrastructure. *Mycoses*. 2014; 57 (10): 630-8. doi: 10.1111/myc.12211

11. *Tavakolian A., Siavoshi F., Eftekhar F.* *Candida albicans* release intracellular bacteria when treated with amphotericin B. *Arch. Iran. Med.* 2018; 21 (5): 191-198. PMID: 29738262

12. *Bruno D.C.F., Fernanda B.T., Rodrigues C.R., Briones M.R.S.* Prolonged growth of *Candida albicans* reveals co-isolated bacteria from single yeast colonies. *Infect. Genet. Evol.* 2018; 65: 117-126, doi: 10.1016/j.meegid.2018.07.021

Поступила в редакцию журнала 11.12.23

Принята к печати 15.03.24



XXXII КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ (EADV)

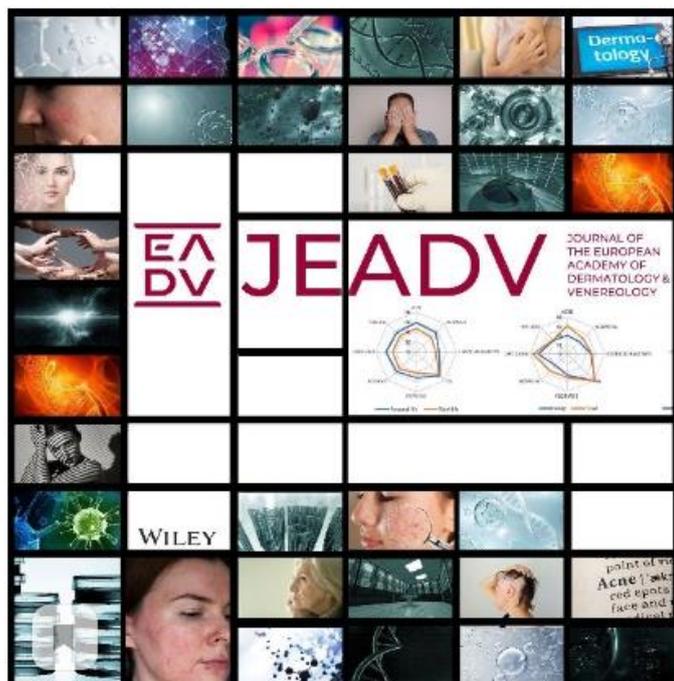
¹Медведева Т.В. (дерматовенеролог)*,
²Леина Л.М. (доцент)

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

XXXII CONGRESS OF EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENERELOGY (EADV)

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

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



С 11 по 14 октября 2023 г. в Берлине прошел очередной Конгресс Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV).

Формат проводимого мероприятия был смешанным, очно-заочным. Берлин не случайно выбирается уже не в первый раз местом проведения этого значимого Форума. Немецкие специалисты во многом определили лицо современной дерматовенерологии, повлияли на ее развитие и успешность. В работе Конгресса приняло участие более 15000 делегатов, которые посетили 180 научных сессий. К осуществлению научной программы Форума было привлечено более 600 докладчиков, представивших 50 стран мира. Проблемам микотических инфекций кожи и ее придатков традиционно в рамках мероприятий EADV уделяется существенное внимание. Отдельная сессия «Грибковые инфекции кожи», заседания на темы «Инфекционные заболевания кожи», «Заболевания ногтей», «Дерматоскопия ногтей и волос», «Педиатрическая дерматология» также включали сообщения по микологической проблематике. Большой интерес вызвал доклад профессора Нау R.J. (Великобритания), посвященный распространению резистентных форм поверхностных микозов. Лектор подчеркнул, что проблема не является новой и в качестве примера привел эпидемию поражения кожи, вызванную *Trichophyton mentagrophytes*, которая возникла среди солдат США во время войны во Вьетнаме. Именно тогда впервые столкнулись с проблемой резистентности к гризеофульвину. Достаточно длительное время случаев резистентности к таким противогрибковым средствам, как тербинафин и азоловые препараты не наблюдалось, и тербинафин по праву считался «золотым стандартом» в лечении поверхностных микозов. В XXI веке клиницисты-микологи столкнулись с новым вызовом – проблемой резистентности таких возбудителей, как *Trichophyton indotinea* (prev. *T. iterdigitale / mentagrophytes*) и *T. rubrum*. В качестве предрасполагающих факторов, способствующих развитию резистентности, Нау R.J. выделил предшествующую терапию топическими кортикостероидами, применение генерических антифунгальных средств низкого качества, а также появление мутаций фермента сквален-эпоксидазы. В настоящее время случаи резистентности к «новым» противогрибковым препаратам зарегистрированы в Индии, Бангладеш (так называемая «индийская эпидемия»), Пакистане, Непале, Иране, а также в Европе и на Ближнем Востоке. Настоящим «академическим» докладом в этой же секции («Грибковые инфекции кожи») было сообщение профессора Saunte M.D. (Дания), которое было посвящено роли отрубевидного лишая, малласезия-фолликулита, себорейного дерматита и

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

атопического дерматита (синдром «лицо-шея»). Подробно был рассмотрен вопрос о терапевтических подходах в отношении данных нозологий. Вопросы этиологии и терапии онихомикозов, вызванных недерматомицетными возбудителями, были освещены в докладе профессора Gregoriou S. (Греция). Постоянный интерес вызывают сообщения профессора Lurі O. (Бразилия), который традиционно представляет случаи глубоких микозов из своей практики. В сессии «Заболевания ногтей» профессор Prohic A. (Босния и Герцеговина) прочла доклад, посвященный новейшим методам лечения онихомикозов: были рассмотрены в современном аспекте традиционные методы терапии (системные, топические, ком-

бинированные) и методы off-label (лазеротерапия, ионтофорез и т.п.). Непростая геополитическая ситуация, сложившаяся в мире, не помешала доктору Mfshah J. из Израиля сделать прекрасный доклад на тему «Микозы волосистой части головы», представленный дистанционно.

В целом Конгресс EADV в очередной раз доказал свою необходимость и значимость как крупнейшего образовательного и научного мероприятия для дерматовенерологов не только Европы, но и всего мира. Следующий Конгресс состоится в Амстердаме.



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, факс (812) 510-62-77
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, Fax (812) 510-62-77
E-mail: mycobiota@szgmu.ru, elena.gukova@szgmu.ru. Manager of Editorial Office: E.S.Gukova

«ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»
Per. № 77-1396 от 20.12.1999 г. ISSN 1999-6780

Журнал зарегистрирован ВАК, с 2005 г. включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в реферативный журнал и базы ВИНТИ. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Оригинал-макет — НИИ «Медицинской микологии им. П. Н. Кашкина СЗГМУ».
Подписано в печать 26.03.2024 г.