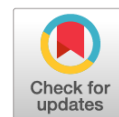


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112481>

Новости



Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.) Бюллетень заседания МОДВ № 1149

А.Б. Яковлев¹, И.С. Максимов²¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

18 октября 2022 года состоялось 1149-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова. Заседание прошло в очном формате. Всего присутствовало 128 участников. Приняты в члены МОДВ 53 человека.

Представлены к обсуждению два клинических случая: трихоаденомы — редкой доброкачественной фолликулярной опухоли, состоящей из тяжелой эпителиальных клеток и ороговевающих кист, встроенных в склеротическую строму, и фолликулярного дискератоза Дарье — наследственного дерматоза, характеризующегося образованием фолликулярных гиперкератотических вегетирующих папул на себорейных зонах кожи, обусловленных нарушением процесса кератинизации по типу дискератоза.

Научные доклады были посвящены разбору дифференциальной диагностики и лечебной тактики при синдроме Брука–Шпиглера (множественные цилиндры и трихоэпителиомы), механизмам действия и эффективности пириона цинка как средства контроля колонизации волосистой части кожи грибами-комменсалами рода *Malassezia*, а также наиболее актуальным проблемам современной медицины — особенностям течения хронических дерматозов после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19) и увеличению заболеваемости мукормикозом, который является маркером иммунного срыва, возникающего сразу после перенесенной COVID-19-инфекции.

Ключевые слова: МОДВ; хроника; история.

Для цитирования:

Яковлев А.Б., Максимов И.С. Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1149 // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 5. С. 419–426. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112481>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112481>

News

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists (MSDC was founded on October 4, 1891)

Bulletin of the MSDC № 1149

Alexey B. Yakovlev¹, Ivan S. Maximov²¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

On October 18, 2022, the 1149th meeting of the A.I. Pospelov Moscow Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists (MSDC) took place. The meeting was held in a face-to-face format. There were 128 participants in total. Accepted as a member of the MSDC 53 people.

Two clinical cases are presented for discussion: trichoadenoma — a rare benign follicular tumor consisting of strands of epithelial cells and keratinizing cysts embedded in the sclerotic stroma, and Darier's follicular dyskeratosis — hereditary dermatosis characterized by the formation of follicular hyperkeratotic vegetative papules on seborrheic areas of the skin caused by a violation of the keratinization process by the type of dyskeratosis.

Scientific reports were devoted to the analysis of differential diagnosis and therapeutic tactics in Brooke–Spiegler syndrome (multiple cylindromes and trichoepitheliomas), the mechanisms of action and effectiveness of zinc pyrithione as a means of controlling colonization of the hairy skin by fungi-commensals of the genus *Malassezia*, as well as the most urgent problems of modern medicine — the features of the course of chronic-severe dermatoses after SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and an increase in the incidence of mucormycosis, which is a marker of immune breakdown that occurs immediately after COVID-19 infections.

Keywords: MSDC; chronicle; history.

For citation:

Yakovlev AB, Maximov IS. Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists (MSDC was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MSDC meeting N 1149. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(5):419–426. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112481>

ОТ РЕДАКЦИИ

18 октября 2022 года состоялось очередное, 1149-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова.

Заседание проводилось в очном формате. Присутствовало 128 участников.

В Президиуме конференции: Председатель Правления МОДВ чл.-корр. РАН, проф. О.Ю. Олисова, проф. Е.С. Снарская, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ к.м.н. А.Б. Яковлев.

Перед началом клинической части по традиции проведён приём новых членов. Было подано 53 заявки на вступление в МОДВ от ординаторов ЦНИКВИ — ГНЦДК (Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи — Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии), Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Открытым голосованием все кандидаты единогласно приняты в члены МОДВ.

В Повестке дня заседания:

1. Клинические случаи:

Трихоаденома (Рогозина В.А., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Вовденко К.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);

Болезнь Дарье (Романишко В.В., Теплюк Н.П., Грекова Е.В., Вовденко К.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

2. Научные доклады:

Синдром Брука–Шпиглера у молодой пациентки: путь от диагностики до лечения (Гайдина Т.А., Дворников А.С., Скрипкина П.А., Антонова Е.А.; РНИМУ им. Н.И. Пирогова);

Механизм действия цинка пиритиона активированного. Разоблачение слухов. (Духанин А.С.; РНИМУ им. Н.И. Пирогова);

Манифестация и течение хронических дерматозов после перенесённой новой коронавирусной инфекции (Мартыненко Д.М., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);

Мукормикоз — «новая» грибковая инфекция в период пандемии COVID-19 (Бурова С.А., Таганов А.В.; Национальная академия микологии, Центр глубоких микозов и актиномикоза).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ПОВЕСТКИ ДНЯ ЗАСЕДАНИЯ

Трихоаденома

(Рогозина В.А., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Вовденко К.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Трихоаденома — редкая доброкачественная фолликулярная опухоль, состоящая из тяжёлой эпителиальной

клеток и ороговевающих кист, встроенных в склеротическую строму. Первое описание — W. Nikolowski (1958).

Представлен пациент в возрасте 54 лет с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, лица, груди, паховой области, сопровождающиеся зловонным запахом и болью в области высыпаний.

Болен 7 лет. Диагноз был установлен не сразу, предполагались следующие диагнозы: фурункул, простой раздражительный контактный дерматит, себорейная кератома, саркома Капоши, распространённый атопический дерматит с очаговой лихенификацией, лимфома, генодерматоз Бёрта–Хога–Дьюба (множественные фолликуломы), эпидермодисплазия верруциформная Левандовского–Лютца.

Высыпания представлены узлами от 2 до 10 см в диаметре, ярко-розового цвета, неправильных округлых очертаний, полушаровидной формы с резкими границами, плотноватой консистенции с вдавлениями по типу извилин на коже волосистой части головы и серозно-гнойным отделяемым.

Гистологически в эпидермисе гиперкератоз, папилломатоз, акантоз. Опухоль состоит из многочисленных крупных круглых и овальных кистозных структур, разделённых фиброзной стромой.

Назначено лечение преднизолоном по 20 мг/сут, амоксициллин/клавулат; стероидные кремы с оксисомомом (Дерматол).

В классификации доброкачественных фолликулярных опухолей трихоаденома занимает место в разделе опухолей с инфундибулярной и истмической дифференцировкой. Точные цифры распространённости трихоаденомы неизвестны, т.к. это довольно редкая патология, однако имеются данные, что чаще она наблюдается у мужчин, хотя в других публикациях не отмечено взаимосвязи с полом. Локализуется процесс, как правило, в экстрафациальных областях.

Иммуногистохимическое исследование показывает, что трихоаденома позитивна к цитокератину 20 (СК20) и отрицательна к Ber-EP4 и андрогеновым рецепторам.

Дифференциальный диагноз: трихоэпителиома, десмопластическая трихоэпителиома.

В качестве лечения чаще применяется хирургическое иссечение новообразований.

Болезнь Дарье

(Романишко В.В., Теплюк Н.П., Грекова Е.В., Вовденко К.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Болезнь Дарье (БД) — наследственный дерматоз, характеризующийся образованием фолликулярных гиперкератотических вегетирующих папул на себорейных зонах кожи, обусловленных нарушением процесса кератинизации по типу дискератоза.

Представлена пациентка 18 лет с коричневыми папулезными высыпаниями на коже лица, шеи, верхней

части спины, подмышечных впадин, без субъективных ощущений. Больна с 8-летнего возраста.

Патоморфология (соответствует диагнозу фолликулярного дискератоза Дарье): эпидермис — очаговый гиперкератоз, дискератоз, вакуольная и базальная дистрофия клеток эпидермиса с образованием интраэпидермальных и субэпидермальных пузырей, дермоэпидермальный стык разрыхлён; в дерме отёк сосочкового слоя, диффузный лимфомакрофагальный инфильтрат со склонностью к экзоттизу без образования микроабсцессов.

Назначено лечение ацитретином в суточной дозе 50 мг. Получена выраженная положительная динамика в виде уплощения папул, уменьшения отёка и инфильтрации, регресса кожного процесса на 50%, побледнения пятен на коже лица, шеи и зоны декольте, регресса пятен и папул с исходом в остаточную гиперпигментацию на коже бёдер, уменьшения шелушения на волосистой части головы.

При выписке рекомендовано продолжение приёма ацитретина в дозе 20 мг.

Вторая пациентка 22 лет с распространённым кожным процессом на туловище и конечностях. Больна около 4 лет. Субъективно умеренный зуд в местах высыпаний. Папулы полушаровидной формы, коричневатые.

Патоморфологическая картина не отличается от предыдущего случая и соответствует диагнозу фолликулярного дискератоза Дарье.

Распространённость заболевания повсеместная и оценивается как 1–3 случая на 105 тыс. человек. БД, как правило, развивается в детском возрасте, однако заболевание может проявиться и у взрослых. Течение заболевания хроническое, прогрессирующее, с ухудшением под влиянием ультрафиолетовых лучей и тепла в летний

период, травмирования кожных покровов и бактериальных инфекций.

В патогенезе заболевания имеет место мутация гена *ATP2A2* хромосомы 12q23–q24, что приводит к изменению функционирования кальциевой аденозинтрифосфатазы эндоплазматического ретикулума, нарушению синтеза белка межклеточной адгезии. Клинически это проявляется фолликулярным дискератозом, акантолизом, чрезмерно активным апоптозом кератиноцитов.

Клинические формы БД: классическая (себорейная, до 90% случаев), изолированная, везикулёзно-буллёзная, локализованная.

Дифференцировать БД следует с красным плоским лишаём, акантолитической пузырьчаткой, с семейной пузырьчаткой Гужеро–Хейли–Хейли.

Препаратами выбора в терапии БД являются ароматические ретиноиды (ацитретин), продолжительность приёма которых составляет до 4–6 мес.

Течение и прогноз: заболевание протекает хронически, в 30% случаев тяжесть заболевания с возрастом уменьшается, в остальных случаях болезнь персистирует и ухудшается.

НАУЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

Синдром Брука–Шпиглера у молодой пациентки: путь от диагностики до лечения

(Гайдина Т.А., Дворников А.С., Скрипкина П.А., Антонова Е.А.; РНИМУ им. Н.И. Пирогова)

На примере молодой пациентки с синдромом Брука–Шпиглера авторы показали сложность



Доклад Т.А. Гайдиной, доцента кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
The speaker is T.A. Gaydina, associate Professor of the Department of Dermatovenereology Pirogov Russian National Research Medical University.

дифференциальной диагностики опухолей придатков кожи, продемонстрировали собственные результаты удаления множественных трихоэпителиом в области лица. Опухоли придатков кожи — это группа новообразований, которые происходят из клеток потовой железы или pilosebaceous аппарата кожи (клеток волосяного фолликула, сальных и апокриновых желёз).

Множественные новообразования придатков кожи отличаются большим клиническим разнообразием и могут быть ассоциированы с наследственными синдромами: Брука–Шпиглера (цилиндры, спираденомы и трихоэпителиомы, злокачественные новообразования слюнных желёз); Коудена (множественные трихолеммозы и карциномы лёгких, щитовидной железы); Гарднера (множественные эпидермоидные кисты, остеомы, полипоз кишечника); Мюир–Торре (аденомы, эпителиомы и карциномы сальных желёз или множественные кератоакантомы и висцеральные карциномы); Базекса–Дюпре–Кристоля (фолликулярная атрофия, множественные базалиомы, гипотрихоз и гипогидроз); Бёрта–Хогга–Дьюбе (доброкачественные опухоли волосяного фолликула, кисты в лёгких, риск возникновения рака почки и рака толстого кишечника); Карни-комплекс (эндокринные и неэндокринные неоплазии, многие из которых специфичны именно для этого синдрома); Клоустона (ладонно-подошвенная кератодермия, дистрофия ногтей, гипотрихоз); Горлина–Гольца (одонтогенные кератокисты, базальноклеточный рак, стоматологические, костные, офтальмологические, неврологические аномалии органов); Шёпфа–Шульца–Пассарджа (точечная симметричная ладонно-подошвенная кератодермия, ломкость ногтей, гиподонтия, гипотрихоз, апокриновые гидроцистомы на веках); комплекс туберозного склероза и синдром смежного гена *TSC2/PKD1* (множественные гамартозы головного мозга, глаз, кожи, внутренних органов).

Синдром Брука–Шпиглера — это редкий, наследуемый по аутосомно-доминантному типу моногенный синдром, вызванный мутациями в гене цилиндроматоза *CYLD* (cylindromatosis gene, кодирующий деубиквитиназу лизина 63) с различной пенетрантностью гена, клинически проявляющийся множественными новообразованиями придатков кожи — спираденом, цилиндром, спираденоцилиндром и трихоэпителиом. Впервые этот синдром был описан Ansell в 1842 г. Brooke (в 1892 г.) и Spiegler (в 1899 г.) обследовали микроскопические препараты множественных новообразований кожи и дали толчок к изучению этого синдрома.

Кроме классического варианта синдрома Брука–Шпиглера, авторами представлены возможные фенотипические варианты мутации в гене *CYLD*: множественные семейные трихоэпителиомы (множественные трихоэпителиомы без цилиндром, спираденом и др.); семейный цилиндроматоз (множественные цилиндры на волосистой части головы — «тюбанная

опухоль»); множественные спираденомы или спираденоцилиндры без других новообразований придатков кожи.

Механизм действия цинка пиритиона активированного. Разоблачение слухов

(Духанин А.С.; РНИМУ им. Н.И. Пирогова)

Цинк-пиритион активированный обладает противовоспалительной, антибактериальной и противогрибковой активностью.

Современная эффективная антимикробная терапия должна отвечать на три вызова:

- антибиотикорезистентность (*antibiotic resistance*): генетически детерминирована, основой природной и приобретённой антибиотикорезистентности служат гены антибиотикорезистентности, которыми бактерии могут обмениваться. Молекулярно-биологические методы позволяют генотипировать и оценивать потенциал антибиотикорезистентности инфекционных агентов; по результатам бактериологического исследования регистрируется увеличение минимальной подавляющей концентрации;
- антибиотикоперсистенция (*antibiotic persistence*): способность патогена переживать в присутствии антибиотика без изменения минимальной подавляющей концентрации; эта фенотипическая реакция не предполагает генетических механизмов передачи между бактериями;
- формирование биоплёнки (*biofilm-associated infections*): переход от планктонной к биоплёночной форме резко повышает риск формирования антибиотикорезистентности и антибиотикоперсистенции, связанным с ним хроническим рецидивирующим течением инфекции, устойчивым к антимикробной терапии (*difficult to-treat infections*).

Второй вызов для современной антимикробной терапии представляет феномен dormantных (жизнеспособных, но не культивируемых) бактерий. Манифестация этого фенотипа происходит при неблагоприятных условиях среды обитания микроорганизмов, например, в присутствии антибиотика, локализации во внутренних/нижних слоях биоплёнки. Для субпопуляции «дремлющих» бактериальных клеток характерны метаболический и репродуктивный покой (состояние гибернации), а также способность переживать курс антибактериальной химиотерапии. При возвращении благоприятных для них условий клетки-персистеры вновь переходят к вегетативной форме: прорастают, занимая освободившиеся после курса антибактериальной химиотерапии экологические ниши, повышая риск обострения/рецидива инфекционного заболевания кожи и мягких тканей. С этими фенотипами патогенных бактерий связывают угрожающее снижение эффективности антимикробной терапии, рост уровня заболеваемости персистирующими, хроническими и госпитальными инфекциями.



Выступление А.С. Духанина, профессора кафедры молекулярной фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Speech by A.S. Dukhanin, Professor of the Department of Molecular Pharmacology of the Pirogov Russian National Research Medical University.

Чтобы цинк был активным, он должен быть в растворимой форме.

Цинк гидроксид — плёнка, покрывающая металл, не растворим.

Оксид цинка — растворимая форма, отвечает за антибактериальный эффект.

Пиритион цинка: пиритион — средство доставки цинка, повышает способность цинка проходить через барьеры — клеточные стенки, цитоплазматические мембраны. Цинк пиритион снижает внутриклеточный уровень аденозинтрифосфата, способствует деполяризации клеточных мембран и гибели грибов.

Пиритион цинка вызывает значительные изменения в транскриптоме и нарушает функции митохондрий у *Malassezia restricta*. Он ингибирует экспрессию липазы *M. restricta*, а именно активность липазы способствует выживанию и вирулентности *M. restricta* на коже человека.

Кроме того, пиритион цинка подавляет рост грибов за счёт увеличения внутриклеточного уровня меди, вызывая повреждение Fe-S-кластеров (железосерных кластеров) белков, необходимых для окислительно-восстановительных реакций грибов.

Механизм противовоспалительного действия пиритион-цинка — блокирование рецепторов Nuclear factor- κ B (NF- κ B), что напоминает геномный эффект кортикостероидов.

Манифестация и течение хронических дерматозов после перенесённой новой коронавирусной инфекции

(Мартыненко Д.М., Олисова О.Ю., проф. Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Коронавирусы (Coronaviridae) — семейство РНК-содержащих вирусов, вызывающих антропозные и зоонозные инфекции. Включает 45 видов вирусов. Название обусловлено строением вируса — наличием шиповидных отростков, напоминающих «солнечную корону».

Вирус SARS-CoV — возбудитель атипичной пневмонии заболевания — был зарегистрирован в 2002 г. в Китае. Болезнь распространилась на другие страны, всего заболели 8273 человека, 775 умерли (летальность 9,6%); резервуар — летучие мыши, промежуточные хозяева — гималайские циветы.

Вирус MERS-CoV — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома. Вспышка произошла в 2012 г. на Аравийском полуострове и в 2015 г. в Южной Корее: заболели 2494 человека, умерли 858; резервуар — верблюды.

Вирус SARS-CoV-2 — пневмония нового типа, с декабря 2019 г. стала распространяться из провинции Ухань (Китай) по всему земному шару.

После перенесённой SARS-CoV-2-инфекции большинство дерматозов приобретает более тяжёлое течение, особенно это касается псориаза, который может принять экссудативный характер или перейти в эритродермию.

Явно ухудшается течение красного отрубевидного волосяного лишая Девержи, акантолитической пузырчатки, псевдолимфом, крапивницы.

Микотическая инфекция, вызванная дерматомицетам, проявляет после SARS-CoV-2-инфекции тенденцию к генерализации.

Отмечается диссонанс между тяжестью течения коронавирусной инфекции и тяжестью кожного процесса, нередко отсутствуют классические клинические и патоморфологические проявления кожных заболеваний.

Хронические дерматозы также приобретают торпидность течения и резистентность к стандартной терапии.

Мукормикоз — «новая» грибковая инфекция в период пандемии COVID-19

(Бурова С.А., Таганов А.В.; Национальная академия микологии, Центр глубоких микозов и актиномикоза)

COVID-19 — полиорганное заболевание, требующее не только борьбы с возбудителем SARS-CoV-2, но и лечение всего организма, контролирование побочных действий и осложнений.

SARS-CoV-2-инфекция приводит к иммунному срыву.

Пневмония, вызванная этой инфекцией, макроскопически характеризуется субплевральными петехиальными кровоизлияниями, экссудативной фазой диффузного альвеолярного поражения, микротромбозом в альвеолярных капиллярах. Последствия иммунного

срыва, с одной стороны, ведут к плоскоклеточной метоплазии и повышению вероятности онкологического заболевания лёгких, с другой стороны, увеличивается вероятность присоединения грибкового поражения и развития глубокого микоза лёгких.

В настоящее время всё чаще появляются сообщения о развитии зигомикоза и его разновидности — мукормикоза — у иммунокомпрометированных пациентов.

С помощью PAS-окраски в гистологических препаратах, полученных на аутопсии, выявляются широкие, неправильные, несептированные и лентовидные гифы с открытым углом разветвления в центре сосуда, свидетельствующие о мукормикозе.

Мукормикоз характеризуется быстрым развитием, агрессивным течением, выраженной склонностью к ангиоинвазии, развитию тромбозов и закупорки сосудов с последующим образованием некроза тканей и гематогенной диссеминацией. Уровень летальности при мукормикозе в целом (все формы) составляет примерно 50%, но при диссеминированной патологии или поражении головного мозга на фоне нейтропении показатель возрастает почти до 100%.

Мукормицеты (зигомицеты) — низшие грибы из отдела Mucoromycota, впервые были описаны Уиттакером (1969). Представители двух порядков — Entomophthorales и Mucorales — из отдела Mucoromycota вызывают такие заболевания у человека, как энтомофторомикоз кожи



Проф. С.А. Бурова вручает почётную медаль Национальной академии микологии юбиляру В.В. Савенкову за вклад в развитие микологии России. В Президиуме заседания МОДВ чл.-корр. РАН, проф. О.Ю. Олисова (в центре), проф. Е.С. Снарская, доц. А.Б. Яковлев.

Prof. S.A. Burova presents an honorary medal to the hero of the day V.V. Savenkov for his contribution to the development of mycology in Russia. In the Presidium of the MSDC meeting: Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, prof. O.Yu. Olishova (in the center), prof. E.S. Snarskaya, assoc. prof. A.B. Yakovlev.

и мягких тканей и мукормикоз лёгких, синусов, желудочно-кишечного тракта, мозга и др. Описан смешанный грибковый орбито-пансинусит после COVID-19, вызванный *Rhizopus oryzae* (порядок Mucorales) и *Exophiala jeanselmei* (порядок Entomophthorales).

Мукормикоз способны вызывать 25 видов мукормицетов, таких как *Rhizopus* (самый частый), *Mucor* и *Lichtheimia* (бывшая *Abסidia*). Существует целая когорта инвазивных грибковых инфекций у человека, вызванных сапрофитными грибами из окружающей среды, в том числе и мукормицетами. Обычно споры плесневых грибов, распространяясь по воздуху, попадают при вдыхании в дыхательные пути, перорально в желудочно-кишечный тракт, контактным путём через повреждённую кожу (в том числе из белья, перевязочного материала, хирургических инструментов и катетеров).

Этапы грибковой инвазии: (1) споры грибов попадают в организм; (2) не подвергаются фагоцитозу макрофагами и нейтрофилами; (3) инвазируют ткани, прорастают гифами; (4) активно растут, особенно при перегрузке организма железом или при кетоацидозе; (5) повреждают эндотелий сосудов с помощью рецепторов; (6) образуются некроз, тромбы и/или кровоизлияния в тканях; (7) развивается полиорганная дисфункция.

Патогномоничный симптом зигомикоза вообще и мукормикоза в частности — чёрный некроз мягких и костных тканей.

Сахарный диабет способствует снижению неиммунной резистентности организма. Повышенный уровень глюкозы в крови вызывает чрезмерное гликозилирование трансферрина и ферритина, снижая их сродство к железу, поэтому уровень его в крови повышается. Кроме того, кислый pH крови способствует накоплению кетоновых тел, а мукормицеты активно используют железо для своей вирулентности, роста и пролиферации.

Обычно низкий (нормальный) уровень железа в организме регулируется способностью связывания его с белками хозяина, такими как трансферрин, лактоферрин и ферритин. Это защитный механизм хозяина против грибов. Они усваивают железо через свои пермеазы железа или сидерофоры и восстанавливают трёхвалентное железо до растворимых ионов двухвалентного железа. Этот полученный растворимый ион двухвалентного железа объединяется в комплексы с белками (оксидазы/ферропермеазы), а ген, кодирующий эти белки, влияет на вирулентность грибковой инфекции (проверено на модели мукормикоза у животных).

Дексаметазон, используемый в лечении пневмонии, является высокоэффективным при краткосрочной, но «жестким» для всего организма при длительной терапии, т.к. защитные механизмы хозяина сильно страдают при длительном введении, и человек становится более уязвимым для заражения аспергиллёзом и мукормикозом.

Инфекция SARS-CoV-2 обладает сильным потенциалом влиять на интегральную иммунную систему, подавляя

активность «рабочих» иммунных клеток, особенно Т-лимфоцитов, CD4+ и CD8+, которые вовлечены в процесс и имеют решающее значение для ограничения пролиферации грибов. Вирус одновременно повышает активность факторов воспаления (цитокины, интерлейкины).

Иммуносупрессия, вызванная COVID-19, уже на уровне заражения повышает риск восприимчивости к любым оппортунистическим инфекциям, в том числе к аспергиллёзу и мукормикозу. Мононуклеарные и полиморфноядерные фагоциты, которые в нормальном состоянии потенциально могут убивать грибы посредством каскада иммунных реакций, модулируемых катионными пептидами и дефензинами, при COVID-инфекции не справляются с этой ролью.

Лабораторная диагностика мукормикоза включает микроскопические, культуральные и гистологические методы. Культивирование мукормицетов *in vitro* затруднительно, т.к. они являются эндосапрофитами. Важный метод диагностики — гистологическое исследование инфицированного биоптата. Операционный или секционный материал после фиксации формалином заливают в парафиновые блоки и изготавливают срезы толщиной 4 мкм (микрометр), окрашивают гематоксилином-эозином, проводят PAS-реакцию (выявление гликогена, мукополисахаридов, гликопротеинов) и окраску по методу Гомори-Грокотта для выявления мицелия грибов в тканях.

Клинические варианты мукормикоза: рино-орбитальный (определяет тяжесть инфекции), рино-орбито-церебральный (особенно опасен, т.к. вызывает нарушение зрения, судороги, поражение головного мозга, приводящее к смерти), кожный, гастроинтестинальный, диссеминированный, другие редкие патологии (нефрит, перикардит, эндокардит, остеомиелит, перитонит).

Классический алгоритм лечения мукормикоза основывается на четырёх основных принципах: ранняя диагностика, введение липидассоциированных форм амфотерицина В (AmB), повышение иммунитета, хирургическое удаление инфицированных некротических тканей и протезирование (например, применение двухкомпонентного полого орбитального протеза при дефекте орбиты).

Варианты химиотерапии включают введение липосомального AmB или липидного комплекса AmB (Амфолип) в дозе 5–10 мг/кг и 10 мг/кг при поражении центральной нервной системы в качестве основного режима лечения.

Комбинированная терапия: липосомальный AmB + позаконазол; липидный комплекс AmB (Амфолип) + каспофунгин.

В 2015 г. в США и Европе был одобрен изавуконазол как эффективный пероральный и внутривенный лекарственный препарат для лечения мукормикоза.

В настоящее время в мировом сообществе на стадии изучения находятся новые противогрибковые препараты: SCY-078, резифунгин, инкохлеированный AmB, олофим и др.