

Хромомироз: обзор литературы и клинический случай

А. Б. Яковлев

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай хромомироза кожи голени, приведен обзор литературы, коротко описаны основные современные лечебные методики, а также методики, имеющие историческое значение. Описаны отдельные звенья патогенеза хромомироза, представлен перечень нозологий, с которыми следует дифференцировать хромомироз (ХМ).

Материалы и методы. Представлен клинический случай хромомироза у пациента 63 лет. Процесс развивался в результате систематического частого травмирования голени острыми частями растений.

Результаты. Диагноз хромомироза установлен на основании данных анамнеза, клиники, обнаружения возбудителя в биопсийном материале.

Выводы. Таким образом, ХМ – серьезный глубокий кожный микоз, который до сих пор вызывает эпидемически значимую заболеваемость у работников сельскохозяйственной и смежных с ней сфер. Его трудно лечить, особенно при более тяжелых клинических формах. Лечение обычно состоит из длительных периодов лечения противогрибковыми препаратами, часто связанных с физическими процедурами и иммунотерапией. Настоящая публикация призвана хотя бы ненадолго извлечь ХМ из списка «забытых болезней»!

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хромомироз, микозы кожи и подкожной клетчатки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Chromomycosis: literature review and clinical case

A. B. Yakovlev

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

A clinical case of leg skin chromomycosis is described, a review of the literature is given, the main modern medical methods, as well as methods of historical significance are briefly described. The individual links of the pathogenesis of chromomycosis (CM) are described, a list of nosologies to which chromomycosis should be differentiated is presented.

Materials and methods. A clinical case of chromomycosis in a 63-year-old patient is presented. The process developed as a result of systematic frequent injury of the shins with sharp parts of plants.

Results. The diagnosis of chromomycosis was established on the basis of anamnesis, clinic data, detection of the pathogen in the biopsy material. **Conclusions.** Thus, CM is a serious deep skin mycosis, which still causes an epidemiologically significant morbidity in workers of agricultural and related fields! It is difficult to treat it, especially in more severe clinical forms. Treatment usually consists of long periods of treatment with antifungal drugs, often associated with physical procedures and immunotherapy. This publication is intended to extract HMM from the list of 'forgotten diseases' at least for a short time!

KEY WORDS: chromomycosis, mycoses of the skin and subcutaneous tissue.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Хромомироз (ХМ) – хронически протекающий глубокий микоз с преимущественным поражением кожи и подкожной клетчатки, вызываемый темно-окрашенными плесневыми грибами, проявляющийся гранулематозно-веррукозными высыпаниями со склонностью к постепенному прогрессированию и метастазированию [1, 2].

Синонимы: хромобластомикоз, болезнь Педрозо, веррукозный дерматит.

Возбудители ХМ: *Fonsecae pedrosoi*, *F. compacta*, *F. nubica*, *F. pugnacious*; *Phialophora*, *Exophiala*. Эти организмы относятся к митоспоровым, или несовершенным, грибам (*Fungi imperfecti*), порядка *Chaetothyriales*, семейства *Herpotrichiellaceae*. Представители рода *Fonseca* – наиболее частые возбудители хромомироза, исключая вид *F. monophora* [3], участие которого в патологическом процессе необычно; *Phialophora verrucosa* – на втором месте по частоте [1, 4].

Более редкими возбудителями ХМ являются представители родов *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*,

Cladophialophora (*C. carrionii* – третий «классический» возбудитель ХМ), *Botriomyces* (семейство демециевых – *Dematiaceae*), *Wangiella dermatitidis* [5], *Veronaea botryosa* [6], *Rhinocladiella aquaspersa* [4, 7].

Растут при 20–28 °С.

В патологическом материале обнаруживаются темно-коричневые или желто-янтарные овальные или сферические тельца с двухконтурной оболочкой. При окраске по Романовскому – Гимзе стенки окрашиваются в зеленый цвет, по Цилю – Нильсену – в темно-красный [1, 4].

История изучения ХМ начинается с сообщений Bruas (1903), Hoffmann (1904), Fontoynt (1909) о нескольких случаях своеобразной мицетомы стопы, по описаниям клиники сильно напоминавшей ХМ. Первая работа с идентификацией возбудителя была опубликована Maximiliano Willibaldo Rudolph (1914), который наблюдал в Бразилии шесть пациентов со своеобразными бородавчатыми разрастаниями на голених («фиговое дерево»). Возбудитель был идентифицирован как *Fonsecae pedrosoi* [8].

С 1911 по 1920 год бразильские ученые А. Pedroso и Ж. М. Gomes подробно изучили целый ряд клинических случаев «веррукозного дерматита», напоминавшего клинически бластомикоз. После того как был исключен диагноз лепры, исследователи выполнили ряд биопсий и обнаружили в гистологических препаратах грушевидные клетки, характерные для ХМ. Возбудитель был идентифицирован как *Phialophora verrucosa*.

Термин «хромобластомикоз» впервые использовали F. Terra *et al.* (1922).

Первое в Европе описание ХМ принадлежит О. Н. Подвысоцкой (1930) и ее сотрудникам И. И. Чернявскому и Я. А. Мериину [9].

Эпидемиология

Эти грибы широко распространены в природе. Инфицирование происходит при обсеменении ими раневой поверхности после травмы, ожога и т. п. Одни виды являются сапрофитами почв, другие могут вызывать заболевание листьев, например фитофтороз листьев, вызываемый *Arthrinium arundinis*, известный садоводам с 1817 года [10]. Их можно обнаружить в перегное, коре деревьев, траве, в покинутых гнездах ос [8].

Чаще болеют мужчины [1].

Развитию заболевания способствуют состояния, снижающие иммунную реактивность: длительная кортикостероидная и (или) иммуносупрессивная терапия, в том числе у пациентов с трансплантацией внутренних органов [2, 11]; сахарный диабет; варикозное расширение вен, и другие заболевания сосудов конечностей, и т. п.

Вместе с тем существенную роль в повышении вероятности заражения играют периодические травмы и микротравмы кожи у лиц определенных профессий, связанных с обработкой древесины, – лесорубов, столяров, плотников, работников деревообрабатывающих предприятий, сельскохозяйственных работников [3], а также любителей экзотических комнатных растений, имеющих колючки [12].

Существенно повышается вероятность заражения, когда у представителя такой профессии, как плотник, имеется какое-либо кожное заболевание, например псориаз [3, 4].

Длительность инкубационного периода точно не определена, иногда это месяцы.

В тропических странах частота ХМ 1:7000–1:30000 (Бразилия, Венесуэла, Колумбия, Коста-Рика). Здесь интенсивный показатель по ХМ [3, 8] составляет до 500 новых случаев в год. В группу стран со значительной распространенностью ХМ входит Китай – более 2500 новых случаев в год. В США ежегодно регистрируется от 50 до 99 новых случаев ХМ, в России – от 10 до 49 случаев [8]. Удивительно, но к странам с низкой заболеваемостью ХМ относится и Индия!

Возбудители ХМ не являются облигатными антропофилами. ХМ описан у сельскохозяйственных животных, обитателей водоемов (рыбы, земноводные), лошадей [13], кошек, собак, лягушек, жаб [6, 14].

Патогенез

В начале 1990-х в ряде работ было показано, что существует статистически значимая предрасположенность отдельных групп населения к ХМ. Это прежде всего носители определенных групп антигенов гистосовместимости класса HLA: HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, в особенности HLA-A29 [8].

Вероятно, в этом заболевании участвуют несколько потенциальных факторов вирулентности грибов [8]:

- способность к модификации и ремоделированию клеточной стенки грибов, клеточная адгезия;
- секреция протеолитических и гидролитических ферментов, молекул адгезии;
- включение ароматических углеводов;
- сборка сидерофоров;
- присутствие меланина;
- гидрофобность.

Большинство факторов вирулентности и патогенности, наблюдаемых при ХМ, в значительной степени сходны с таковыми при инфекциях другими патогенными грибами. Гидрофобность грибов определяется наличием меланина и церамидов в клеточной стенке [8].

В ходе инвазии грибок продуцирует из своего мицелия муриформные клетки, напоминающие кирпичную кладку. Они же носят название «склеротических телец». В клеточной стенке этих телец особенно активна щелочная фосфатаза.

Воспалительная реакция в большинстве случаев протекает в виде гранулематозного воспаления, состоящего из лимфоцитов, гистиоцитов, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток типа Лангханса [15].

Иммунный ответ при грибковой инвазии мало отличается от такового при других микозах, хотя отдельные звенья патогенеза до сих пор не вполне ясны. Веррукозные поражения представляют собой богатые паразитами гранулемы и преобладание IL-4 и IL-10 Th2-ответа. В атрофических формах чаще наблюдаются хорошо сформированные гранулемы с большим количеством эпителиоидных клеток и клеток Лангханса! Это профиль Th1-ответа с высокими показателями IFN-гамма и TNF-альфа (благоприятное течение!) [16]. В половине всех случаев ХМ, даже при многолетнем течении, у пациентов оказывается повышен уровень белка теплового шока 27 [17].

На передовой линии обороны находятся эпидермальные клетки Лангерганса. Они могут по-разному реагировать на конидиальную инвазию. После распознавания конидий происходит их поглощение макрофагами и разрушение с последующим ингибированием стимулирующих молекул.

Конидиальные антигены могут быть представлены Т-клетками, которые активируют В-клетки для выработки антител против патогенов ХМ [8].

При наличии муриформных клеток фагоцитоз становится недостаточным и тогда в качестве компенсации наивные Т-клетки могут активироваться и пролиферировать, усиливая иммунный ответ. Однако этот ответ не обладает достаточной протективностью и, скорее, вызывает аллергическую перестройку, чем защитную реакцию.

Распознавание конидий дендритными клетками (ДК) может быть произведено лектином С-типа dectin-2 или Mincle. Однако путь дектина-2 приводит к активации Т-клеток с клональной пролиферацией Th1- и Th17-клеток, в то время как сигнализация Mincle (macrophage inducible Ca^{2+} -dependent lectin receptor) ингибирует тот же процесс, что наглядно демонстрирует антагонизм иммунного ответа после распознавания грибов ХМ дендритными клетками [8].

Таким образом, можно сказать, что макрофагальная реакция врожденного иммунитета более предпочтительна в плане защиты от грибковой инвазии, чем пролиферация клонов Т-клеток с последующей В-стимуляцией и антителообразованием. Вместе с тем антитела против меланин-содержащих клеток гриба могут выступать в синергизме с макрофагальной реакцией у иммунокомпетентного организма. В случаях гипериммунизации подобная атака на «меланиновые» клетки гриба заканчивается иммунной аутоагрессией против собственных меланоцитов и развивается витилиго аутоиммунного происхождения.

Клиника ХМ

ХМ обычно начинается с небольшой бессимптомной эритематозной папулы, медленно растущей в течение нескольких месяцев или лет, и эволюционирующей в четко выраженные веррукозные чешуйчатые бляшки с центробежным ростом [9, 18].

Стоит обратить внимание читателя на интересный факт: ХМ вызывается большим количеством возбудителей, но при этом формируются сходные клинические проявления!

Клинические разновидности хромомикоза кожи развиваются на месте первичных эритематозно-сквамозных псориазиформных высыпаний [1, 16]:

- *папилломатозно-язвенная форма* развивается чаще на месте непосредственного внедрения возбудителя, это очаги округлой или овальной формы с фестончатыми очертаниями, покрытые бородавчатыми разрастаниями и корками (рис. 1), после удаления которых обнажаются поверхностные изъязвления с небольшим количеством гнойно-кровянистого отделяемого [19]. Иногда язвы довольно глубокие, а высота папилломатозных разрастаний достигает 1 см («цветная капуста»). Характерен выраженный периферический инфильтрат;
- *бугорковая форма* чаще возникает при лимфогенном распространении инфекции: бугорок величиной до 1 см, с остроконечным центром, синюшной окраски и исходом в темно-бурую; сливающиеся бугорки образуют бляшки плотной консистенции с четкими границами, фестончатыми очертаниями, с тенденцией к изъязвлению [4];
- *гуммозная (узловатая) форма* – узлы плотной консистенции диаметром до 3 см, цианотичные, при слиянии которых образуется бугристая опухоль, а после ее изъязвления образуются почти безболезненные свищи, выделяющие капли гноя [20].

Атипичные варианты течения хромомикоза кожи:

- люпоидный;
- по типу кольцевидной гранулемы;

- по типу почесухи Гайды;
- по типу веррукозной формы красного плоского лишая;
- псориазиформный;
- рубцовый [21].

Чаще процесс локализуется на стопах, голенях, реже – на верхних конечностях, асимметрично. Длительность течения – до 10–20 лет. В целом течение доброкачественное, но возможна и гематогенная либо лимфогенная диссеминация с поражением вещества мозга и летальным исходом [11, 22].

Патоморфология ХМ

В эпидермисе выраженные акантоз и папилломатоз, паракератоз, микроабсцессы субкорнеальные с нейтрофилами, явления псевдоэпителиоматозной гиперплазии. Здесь уже можно обнаружить и склеротические тельца Медлера.

В дерме – массивный инфильтрат из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов с примесью эозинофилов и фибробластов, с характерными для хромомикоза сферическими тельцами диаметром 5–12 мкм, бурого цвета, не окрашивающимися по Граму; эластические волокна в пределах инфильтрата разрежены или отсутствуют [23]. В очагах некроза можно обнаружить и истинный септированный мицелий, светло-коричневый, расположенный радиально, не воспринимающий окраску гематоксилин-эозином; гифы заканчиваются овальными или круглыми толстостенными клетками (предшественники телец Медлера).

При окраске гематоксилин-эозином в гистологических препаратах выявляются толстостенные тубулярные коричневатые структуры, представляющие собой септированный мицелий высших грибов [10, 23].

Это патогистологическая картина хронической инфекционной гранулемы!

Следует отметить особо, что присоединение вторичной бактериальной инфекции может существенно изменить патоморфологическую картину, когда вместо хронической гранулематозной реакции выявляют пиогенное расплавление [23, 24].

К параклиническим методам диагностики относится дерматоскопия, которая может оказаться полезной в начальных стадиях процесса, при отсутствии веррукозных разрастаний. В пределах типичных для ХМ бляшек и даже бородавчатых разрастаний на их поверхности выявляются коричневые корочки и точки, красно-белые, и желтоватые участки. Большое количество коричневых и черных точек соответствует расположению отдельных грибковых склеротических элементов в коже. Последнее обстоятельство может быть использовано для прицельного взятия патологического материала для гистологического исследования [18].

Лабораторная диагностика ХМ

Метод – микроскопия патологического материала (отделяемое, корки, чешуйки, биопсийный материал), полученного путем соскоба. Для просветления патологического материала стандартно используется 10%-ная щелочь (КОН или NaOH). Этим методом можно обнаружить специфическую тканевую форму – сферические склеротические тельца Медлера. Другие их названия – фумага, темные



Рисунок 1. Высыпания у пациента с хромомикозом на коже правой голени. Вид сбоку сзади. Собственное наблюдение.



Рисунок 2. Высыпания у пациента с хромомикозом на коже правой голени. Вид сзади. Собственное наблюдение.

тельца, муриформные клетки [1, 24]. Это округлые коричневые двухконтурные образования размером 6–12 мкм, располагающиеся одиночно или в скоплениях в центре гранулем. Данная форма, очевидно, типичная для представителей семейства *Dematiaceae* [8, 25]. Эти клетки делятся очень медленно, и для них характерно именно поперечное деление, а не почкование [1].

В других, редких, случаях чаще обнаруживается пигментированный тонкий септированный мицелий.

На агаре Сабуро (без циклогексимида) колонии большинства возбудителей дают рост через 2 недели, формируя нежный воздушный мицелий [10], а достигают зрелости через 4–6 недель после высевания [24]. Еще медленнее растут *Phialophora verrucosa*.

Идентификацию генетического материала возбудителя можно провести также одним из современных методов молекулярно-генетического исследования – ДНК-секвенированием, ПЦР, выявлением рибосомальной РНК.

Иммунологическая диагностика при глубоких микозах играет несколько более существенную роль, чем при поверхностных дерматофитиях. Одной из методик, подтверждающих диагноз ХМ, является выявление специфических IgG-антител. У пациентов с тяжелым ХМ уровень анти – *F. pedrosoi* IgG (IgG₁, IgG₂ и IgG₃) регистрируются более высокие уровни антител, выше по сравнению с пациентами с умеренным или легким течением заболевания ($p < 0,05$) [26]. После лечения средние титры антител IgG, IgG1 и IgG2 снижаются. При этом, как мы уже отмечали, эти антитела не обеспечивают защиту от инфекции. Обнаружение анти – *F. pedrosoi* IgG может обеспечить специфический диагностический биомаркер хромобластомикоза, вызванного *F. pedrosoi* [17, 26].

Дифференциальный диагноз

Веррукозная форма туберкулезной волчанки, атипичные микобактериальные инфекции (гранулема купальщиков и аквариумистов), хроническая вегетирующая пиодермия, споротрихоз [22], лобомикоз, кожно-слизистый кандидоз, лейшманиоз, сифилис; другие глубокие микозы [27]; лепра,

эритематозная волчанка, псориаз, галогенодерма, кератоакантома, саркома [4, 16]; карциноидный папилломатоз Гёттрона (рис. 3) [28], псевдокарциноидный папилломатоз.

Клинический случай

Пациент М., 63 лет, поступил в отделение гнойной хирургии с жалобами на «гноящиеся бляшки» в области правой голени и стопы.

Считает себя больным около 9 месяцев. Свое заболевание связывает, с одной стороны, с работой в саду и периодическим травмированием кожи шипами кустов крыжовника, с другой стороны, привычкой гулять по лесу и заниматься там физическими упражнениями, тоже иногда с травмированием кожи.

Около 8 с половиной месяцев назад пациент отметил появление странных узелков на коже в нижней трети правой голени, которые периодически воспалялись. Узелки постепенно увеличивались в размерах. Через полтора месяца от момента их появления они превратились в бляшки, покрытые бородавчатыми разрастаниями и корками.

Пациент пытался «лечить» их прикладыванием зубной пасты, в результате чего корки отпадали.

К врачам не обращался до тех пор, пока не присоединилось нагноение. В результате появилась резкая болезненность, правая стопа стала отекать. Пациент обратился к хирургу в районную поликлинику и был госпитализирован с отделением гнойной хирургии.

Сопутствующие заболевания: нарушение толерантности к глюкозе, варикозный симптомокомплекс голеней.

St. loc. Кожный процесс в области правой голени и тыла стопы на момент осмотра – подостровоспалительный, асимметричный, локализуется на коже нижней трети правой голени, частично с переходом на тыл правой стопы (рис. 1). Процесс представлен папулами, бляшками и узлами размером от 1 до 5 см, с четкими границами. Папулы, бляшки и узлы светло-коричневого цвета, с небольшим перифокальным воспалением в виде слабоэритематозного венчика, частично с тенденцией к слиянию. Большая часть бляшек и узлов имеют папилломатозную, бородавчатую поверхность. Многие узлы покрыты серозно-гнойными корками (рис. 2).

На стороне поражения несколько увеличены подколенные и паховые лимфоузлы: они не спаяны с кожей, область их пальпации слегка болезненна.

Лабораторные исследования. В общем анализе крови – лейкоцитоз до $13 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный сдвиг: нейтрофилы палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 78%, эозинофилы – 3%, базофилы – 0, лимфоциты – 9%, моноциты – 3%; СОЭ – 30 мм/ч. В общем анализе мочи – без патологии.

Биохимия крови: АлТ – 44 U/l, АсТ – 35 U/l, холестерин – 5,0 ммоль/л, общий билирубин – 30 мкмоль/л, креатинин – 99 мкмоль/л; глюкоза – 5,27 ммоль/л; С-реактивный белок – 18 мг/л.

С целью верификации диагноза пациенту были назначены серия аппликаций крема с 25 %-ной мочевиной на область высыпаний с целью обеспечения отхождения плотных корок, после чего был выполнен глубокий соскоб – биопсия острой ложечкой Фолькмана под мест-

ной инфильтрационной анестезией. В патологическом материале обнаружены склеротические тельца Медлера.

По результатам данных анамнеза, клинической картины, лабораторных исследований был установлен диагноз «хромомикоз, папилломатозно-язвенная и бугорковая форма (B43.0). Вторичное пиогенное инфицирование».

Назначено лечение: цефтриаксон по 2,0 внутримышечно, № 10; итраконазол по 400 мг в сутки по непрерывной методике длительно. Наружно рекомендованы периодические процедуры с аппликациями кремов с 20%-ной мочевиной с целью отхождения корок, с последующим наложением окклюзионных повязок с кремом с сертаконазолом. Через месяц пациенту рекомендована повторная госпитализация в специализированный стационар для решения вопроса о хирургическом лечении.

Лечение ХМ

Возбудители ХМ чувствительны к большинству современных антимикотиков [1]: для амфотерицина их МИК (минимальная ингибирующая концентрация) составляет 1,0–16,0, для итраконазола – 0,015–1,950, для флуконазола – 2,0–64,0, для флуцитозина – 4,0–32,0 мг/л [1, 29].

Обсуждение клинического случая.

Поскольку возбудителей ХМ насчитывается несколько родов (!), определение чувствительности к химиотерапевтическим препаратам приобретает серьезное значение. Наиболее часто встречающийся возбудитель ХМ чувствителен к итраконазолу (препарат первой линии), который назначается по 600 мг в сутки на 3–4 месяца, а затем, при хорошем клиническом эффекте, доза может быть снижена до 200–400 мг в сутки, и такую дозу препарата пациент продолжает получать еще 7–10 месяцев [1]. В целом препарат малотоксичный, хорошо переносится пациентами. Есть даже сообщения, что взрослые пациенты хорошо переносят его даже в комбинации с ацитретином (последний назначался по поводу сопутствующего псориаза) [3, 19].

Препаратом второй линии можно считать тербинафин, назначаемый в дозах 125–500 мг длительно [1, 30]!

Другими базисными препаратами в терапии ХМ являются флуцитозин – 100–200 мг/кг в сутки; флуконазол – 200–400 мг в сутки, детям – 3–6 мг в сутки [8].

Позаконазол назначается по 800 мг в сутки, также не менее 8 месяцев [2].

Есть сообщения об эффективности вориконазола внутрь: начальная доза составляла 200 мг два раза в сутки, и в таком режиме пациенты получали препарат в течение месяца; затем, при хорошей переносимости и наличии положительной динамики со стороны основного процесса, дозу уменьшали до 200 мг раз в сутки, и в таком режиме пациенты получали препарат до 6 месяцев [4, 31].

Амфотерицин В при ХМ, в отличие от бластомикозов, часто оказывается неэффективным при монотерапии в дозах 0,5–1,0 мг/кг в сутки, а в случае резистентности к флуцитозину, с которым его иногда сочетают, приходится пересматривать всю концепцию терапии у конкретного пациента! Синергическое действие происходит при сочетании амфотерицина В и 5-флуцитозина. Общий ре-

жим включает чередование по дням 50 мг внутривенного амфотерицина В с пероральным приемом 5-флуцитозина по 70–100 мг/кг ежедневно [25, 32].

Из современных азолов применяют вориконазол, изавуконазол, позаконазол. Есть, однако, сообщения о пониженной чувствительности отдельных видов семейства *Dematiaceae* к амфотерицину, флуконазолу и эхинокандинам. Как правило, флуцитозин не используется в виде монотерапии.

Вопрос об эффективности сочетаний различных антимикотиков (как правило, не более двух!) остается открытым. На сегодняшний день признанным является только сочетание флуцитозина с итраконазолом, которое демонстрирует, наряду с высокой эффективностью, достаточно приемлемый профиль безопасности [16, 33]. В целом именно безопасность в большинстве случаев становится камнем преткновения большинства комбинированных методик.

Лечение антимикотиками продолжают обычно не менее года.

В большинстве случаев приходится решать вопрос об удалении папилломатозных разрастаний. Это может быть выполнено как с помощью хирургических методик с последующей пластикой либо без таковой, так и путем деструкции отдельных разрастаний с помощью высокоинтенсивного лазера (абляционные методики). Эти методики, как правило, комбинируются с системной противогрибковой терапией [34].

Сочетание абляционных методик с классической химиотерапией (итраконазол, тербинафин и др.) не только повышает эффективность терапии, но и сокращает сроки приема пероральных препаратов [4, 35].

К разрушающим лечебным методикам относится криотерапия – замораживание с помощью аппликаций жидкого азота при температуре –196 °С. В отличие от разрушающих высокотемпературных методик, при криодеструкции всегда имеется возможность диссеминации инфекции, и поэтому эта методика применяется исключительно в сочетании с системной терапией [25, 33, 36].

Несколько необычной выглядит тепловая процедура с использованием термотолерантных свойств возбудителя: рост колоний прекращается при температурах 42–46 °С. Есть даже мнение, что данное свойство гриба коррелирует с уровнем белка теплового шока 27 в крови пациентов [17].

Это свойство было использовано японскими авторами [37]: специальную термическую укладку надевали на конечность пациента, в которой поддерживался данный



Рисунок 3. К дифференциальному диагнозу ХМ: псевдокарциноидный папилломатоз Гётрона на фоне хронической недостаточности вен и лимфатических сосудов нижних конечностей у пациента 55 лет. Собственное наблюдение.

температурный режим непрерывно в течение одного месяца. Уплотнение очагов поражения наблюдалось в течение 4 дней, а полное разрешение достигалось через 2 месяца. При этом никакая системная химиотерапия не проводилась [8, 37].

Интересны также данные о сочетании этих методик гипертермии с системной химиотерапией. Так, сочетание 2-часовой локальной гипертермии с приемом позаканазола по 400 мг два раза в день приводило к разрешению ХМ в течение 8 месяцев. Сочетание 12-часовой локальной гипертермии с приемом тербинафина в дозе 125–250 мг в сутки приводило к разрешению ХМ в течение 2 недель. Все это свидетельствует о существенной роли методик гипертермии в комплексных терапевтических программах при ХМ.

В литературе имеются сведения об эффективности еженедельных процедур фотодинамической терапии в сочетании с пероральным приемом тербинафина по 250 мг в сутки в течение года (Hu *et al.*, 2015) [8].

Неплохую эффективность показал имиквимод, назначавшийся в виде аппликаций 4–5 раз в неделю, в сочетании с пероральным приемом итраконазола [16, 38].

Из системных методик терапии все реже можно встретить применение препаратов витамина D₂. Между тем в эру до появления триазолов эти программы терапии считались весьма эффективными и их использование в комплексном лечении ХМ было обязательным. Назначался витамин D₂ в масляном растворе внутрь по 50000–100000 МЕ в сутки также длительно [9]. Столь же забытой является методика с аутовакциной по В. Я. Некачелову (1969) начиная с 0,2 до 5,0 мл внутримышечно два раза в неделю, на курс – 12–15 инъекций [9].

Достаточно «древней» методикой является применение раствора калия йодида 50% в каплях по схеме up-and-down начиная с одной капли три раза в день до 30 капель три раза в день на молоке, параллельно с пероральным приемом никотиновой кислоты. Этот способ терапии применялся для лечения ХМ до середины 1980-х годов, и в настоящее время к нему не прибегают! Однако до сих пор не потеряла актуальности методика лечения поверхностных бляшечных форм ХМ, предложенная профессором Минскером и соавт. (1982), заключающаяся в нанесении 50%-ной мази йодида калия с последующим воздействием ультразвуком [39], таким способом удавалось остановить процесс и предотвратить формирование папилломатозных разрастаний.

Эффективность терапевтических методов лечения и даже их комбинация с абляционными методиками прямо коррелирует с распространенностью и давностью процесса: при распространенном, диссеминированном и длительно существующем ХМ эрадикация возбудителя наступает не более чем в половине случаев [1].

Выводы

Таким образом, ХМ – серьезный глубокий кожный микоз, который до сих пор вызывает эпидемически значимую заболеваемость у работников сельскохозяйственной и смежных с ней сфер! Его трудно лечить, особенно при более тяжелых клинических формах. Лечение обычно со-

стоит из нескольких длительных курсов противогрибковых препаратов, часто в сочетании с физическими процедурами, разрушающими методиками и иммунотерапией.

Настоящая публикация призвана хотя бы ненадолго извлечь ХМ из списка «забытых болезней»!

Список литературы / References

1. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2003. 440 с.
2. Klimko H. N. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2007. С. 124–178.
3. Klimko N. N. Mycoses: diagnosis and treatment. A Guide for Doctors. M., 2007. P. 124–178.
4. Bao F., Wang Q., Yu C., Shang P., Sun L., Zhou G., Wu M., Zhang F. Case Report: Successful Treatment of Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea monophora* in a Patient with Psoriasis Using Itraconazole and Acitretin. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018 Jul. Vol. 99. No. 1. P. 124–126. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0579.
5. Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal infection. Diagnosis and management. 2nd ed. Oxford, 1997. 250 p.
6. Greer K. E., Gross G. P., Cooper P. H., Harding S. A. Cystic chromomycosis due to *Wangiella dermatitidis*. *Archives of Dermatology*. 1979 Dec. Vol. 115. No. 12. P. 1433–1434.
7. Hosoya T., Hanafusa Y., Kudo T., Tamukai K., Ume Y. First report of *Veronea botryosa* as a causal agent of chromomycosis in frogs. *Medical Mycology*. 2015 May. Vol. 53. No. 4. P. 369–377. DOI: 10.1093/mmy/myu094.
8. Porras-López C., Frías-De-León M. G., Arenas R., Martínez-Herrera E. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella aquaspersa*: first case report in Guatemala. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2019 Sep-Oct. Vol. 94. No. 5. P. 574–577. DOI: 10.1016/j.abd.2019.09.014.
9. Queiroz-Telles F., de Hoog S., Santos D. W., Salgado C. G., Vicente V. A., Bonifaz A. *et al.* Chromoblastomycosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017 Jan. Vol. 30. No. 1. P. 233–276. DOI: 10.1128/CMR.00032-16.
10. Кулага В. В., Романенко И. М., Афонин С. Л., Кулага С. М. Грибковые болезни и их осложнения. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 688 с.
11. Kulaga V. V., Romanenko I. M., Afonin S. L., Kulaga S. M. Fungal diseases and their complications. A guide for doctors. Moscow: Medical Information Agency, 2010. 688 p.
12. Grevén S., Egberts F., Buchner M., Beck-Jendroschek V., Voss K., Brasch J. Cutaneous chromomycosis caused by *Arthrrium arundinis*. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018 May. Vol. 16. No. 5. P. 621–623. DOI: 10.1111/ddg.13507.
13. Tourret J., Benabdellah N., Drouin S., Charlotte F., Rottembourg J., Arzouk N., Fekkar A., Barou B. Unique case report of a chromomycosis and *Listeria* in soft tissue and cerebellar abscesses after kidney transplantation. *BMC Infectious Diseases*. 2017 Apr. Vol. 17. No. 1. P. 288. DOI: 10.1186/s12879-017-2386-9.
14. Smith G., Chen A. F., Weiss E. Chromoblastomycosis infection from a house plant. *Cutis*. 2017 Oct. Vol. 100. No. 4. P. E13–E14.
15. Abid H. N., Walter P. A., Litchfield H. Chromomycosis in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1987 Sep. Vol. 191. No. 6. P. 711–712.
16. Bube A., Burkhardt E., Weiss R. Spontaneous chromomycosis in the marine toad (*Bufo marinus*). *Journal of Comparative Pathology*. 1992 Jan. Vol. 106. No. 1. P. 73–77. DOI: 10.1016/0021-9975(92)90069-7.
17. Sali A. P., Sahay A. Chromoblastomycosis of the leg. *Polish Journal of Pathology*. 2017. Vol. 68. No. 2. P. 182–184. DOI: 10.5114/pjp.2017.69695.
18. Brito A. C., Bittencourt M. J. S. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018 Jul-Aug. Vol. 93. No. 4. P. 495–506. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187321.
19. Bayerl C., Fuhrmann E., Coelho C. C., Lauck L. J., Moll L., Jung E. G. Expression of heat shock protein 27 in chromomycosis. *Mycoses*. 1998 Dec. Vol. 41. No. 11–12. P. 447–452. DOI: 10.1111/j.1439-0507.1998.tb00704.x.
20. Jayasree P., Malakar S., Raja H., Gopinathan Nair N. Dermoscopic features in nodular chromoblastomycosis. *International Journal of Dermatology*. 2019 May. Vol. 58. No. 5. P. e107–e109. DOI: 10.1111/ijd.14344.
21. Schwalb A., Seas C. Chromoblastomycosis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 9. Vol. 383. No. 2. P. e7. DOI: 10.1056/NEJMc1913199.
22. Bhattacharjee R., Narang T., Chatterjee D. Cutaneous Chromoblastomycosis: A Prototypal Case. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2019 Jan/Feb. Vol. 23. No. 1. P. 98. DOI: 10.1177/1203475418789029.
23. Sendrasoa F. A., Razanakoto N. H., Rakotoarisona M. F., Andrianarison M., Raharolahy O., Rasamoelina T., *et al.* Clinical aspects of previously treated chromoblastomycosis: A case series from Madagascar. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Dec. Vol. 101. P. 228–232. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1479.
24. Rout A. N., Sahu K., Sirka C. S. Chromoblastomycosis with a sporotrichoid distribution. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2019 Sep-Oct. Vol. 85. No. 5. P. 506–508. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL16_19.
25. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека. СПб., 2005. 432 с.
26. Khmelitskiy O. K., Khmelitskaya N. M. Pathomorphology of human mycoses. SPb., 2005. 432 p.
27. Аравийский Р. А., Климов Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2004. 186 с.
28. Araviysky R. A., Klimko N. N., Vasilyeva N. V. Diagnosis of mycoses. SPb.: Publishing house SPb MAPO, 2004. 186 p.
29. Torres-Guerrero E., Isa-Isa R., Isa M., Arenas R. Chromoblastomycosis. *Clinics in Dermatology*. 2012 Jul-Aug. Vol. 30. No. 4. P. 403–408. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2011.09.011.
30. Bienvenu A. L., Picot S. Mycetoma and Chromoblastomycosis: Perspective for Diagnosis Improvement Using Biomarkers. *Molecules*. 2020 Jun. Vol. 25. No. 11. P. 2594. DOI: 10.3390/molecules25112594.

27. Murthy R., Swain J.P. Concurrent mycetoma and chromomycosis. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2011 Oct-Dec. Vol. 29. No. 4. P. 437–439. DOI: 10.4103/0255-0857.90192.
28. Карачева Ю. В., Гузей Т. Н., Гладких Л. Н., Ларина Т. М. Папилломатоз кожи карциноидный Готтрона. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. Т. 16. № 3. С. 29–35. Karacheva Yu. V., Guzey T. N., Gladikh L. N., Larina T. M. Gottron's carcinoid skin papillomatosis. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2017. Vol. 16. No. 3. P. 29–35.
29. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов: пер. с англ. М.: «Мир», 2001. 486 с. Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M. *Keys to pathogenic and opportunistic fungi: trans.* from English M.: «Mir», 2001. 486 p.
30. Esterre P., Inzan C. K., Ramarcel E. R., Andriantimahavandy A., Ratsioharana M., Pecarrere J. L., Roig P. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *British Journal of Dermatology*. 1996 Jun. Vol. 134. Suppl 46. P. 33–36; discussion 40. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb15658.x.
31. Criado P. R., Careta M. F., Valente N. Y., Martins J. E., Rivitti E. A., Spina R., Belda W. Jr. Extensive long-standing chromomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*: three cases with relevant improvement under voriconazole therapy. *Journal of Dermatological Treatment*. 2011 Jun. Vol. 22. No. 3. P. 167–174. DOI: 10.3109/09546630903585074.
32. Mihomo H., Sakurada A., Matsuda Y., Notsuda H., Watanabe T., Oishi H., Niikawa H., et al. Endobronchial Topical Amphotericin B Instillation for Pulmonary Chromomycosis After Lung Transplantation: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 2018 Apr. Vol. 50. No. 3. P. 939–942. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.12.028.
33. Queiroz-Telles F., Santos D. W. Challenges in the therapy of chromoblastomycosis. *Mycopathologia*. 2013 Jun. Vol. 175. No. 5–6. P. 477–488. DOI: 10.1007/s11046-013-9648-x.
34. Kuttner B. J., Siegle R. J. Treatment of chromomycosis with a CO₂ laser. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*. 1986 Sep. Vol. 12. No. 9. P. 965–968. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1986.tb02138.x.
35. Tamura K., Matsuyama T., Yahagi E., Kojima T., Akasaka E., Kondo A., et al. A case of chromomycosis treated by surgical therapy combined with preceded oral administration of terbinafine to reduce the size of the lesion. *Tokai Journal of the Experimental and Clinical Medicine*. 2012 Apr. Vol. 37. No. 1. P. 6–10.
36. Castro L. G., Pimentel E. R., Lacaz C. S. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. *International Journal of Dermatology*. 2003 May. Vol. 42. No. 5. P. 408–412. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2003.01532.x.
37. Hiruma M., Kawada A., Yoshida M., Kouya M. Hyperthermic treatment of chromomycosis with disposable chemical pocket warmers. Report of a successfully treated case, with a review of the literature. *Mycopathologia*. 1993 May. Vol. 122. No. 2. P. 107–114. DOI: 10.1007/BF01103608.
38. Belda W. Jr., Criado P. R., Passero L. F. D. Successful treatment of chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* using imiquimod. *Journal of Dermatology*. 2020 Apr. Vol. 47. No. 4. P. 409–412. DOI: 10.1111/1346-8138.15225.
39. Минскер О. Б., Плахотная Г. А., Москвская М. А., Шаповалова Г. В. Способ лечения хромомикоза. Авторское свидетельство SU 1090391 A1, 07.05.1984. Заявка № 3459627 от 30.06.1982. Minsker O. B., Plakhotnaya G. A., Moskovskaya M. A., Shapovalova G. V. Method for the treatment of chromomycosis. Copyright certificate SU 1090391 A1, 05/07/1984. Application No. 3459627, 06/30/1982.

Статья поступила / Received 22.09.21

Получена после рецензирования / Revised 27.09.21

Принята в печать / Accepted 04.10.21

Сведения об авторе

Яковлев Алексей Борисович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: ale64080530@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1309-4668. ORCID: 0000-0001-7073-9511

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента РФ, Москва

Для переписки: Яковлев Алексей Борисович, E-mail: ale64080530@yandex.ru

About author

Yakovlev Alexey B., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: ale64080530@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1309-4668. ORCID: 0000-0001-7073-9511

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

For correspondence: Yakovlev Alexey B., E-mail: ale64080530@yandex.ru

Для цитирования: Яковлев А. Б. Хромомикоз: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский алфавит*. 2021; (27): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-13-19>

For citation: Yakovlev A. B. Chromomycosis: literature review and clinical case. *Medical alphabet*. 2021; (27): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-13-19>



Качество жизни женщины в современном мире: факторы и тренды

На Евразийском женском форуме в Санкт-Петербурге состоялась сессия «Роль здоровья и красоты в повышении качества жизни женщин». Участники обсудили комплекс мер, которые позволяют сохранять хорошее самочувствие и уверенность в себе, что ведет к успеху во всех сферах и, как следствие, повышает качество жизни женщин.

Главный внештатный специалист – пластический хирург Минздрава РФ, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ Наталья Мантурова обратила внимание на важный аспект общего здоровья – психологическое состояние.

«Здоровье женщины – это ее образ жизни. Многие под словом „здоровье“ понимают лишь физическое состо-

яние, но психологическое здоровье человека является не менее важной составляющей. Женское восприятие жизни в силу высокой эмоциональности отличается от более рационального мужского. Это накладывает отпечаток на все стороны жизни женщины, в том числе и на здоровье. Тело отражает все, что происходит в сознании», – отметила Наталья Мантурова.

Исследования подтвердили снижение фактического биологического возраста женщин при проведении профессиональных эстетических процедур. Однако, помимо этого, нам необходимо самостоятельно применять общие принципы ответственного подхода к себе. Речь об отказе от вредных привычек и приверженности здоровому образу жизни, сохранении физической формы и интеллектуальной активности, стремлении к психологическому равновесию и позитивной оценке событий.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать для оценки качества жизни физические и психологические критерии, а также такие показатели, как уровень независимости, жизнь в обществе, духовность и состояние окружающей среды.

Интересно, что тема окружающей среды ныне выходит на первый план во многих направлениях жизни, включая косметическую продукцию и бытовую химию.

Такие параметры оценки качества жизни, как уровень независимости и жизнь в обществе, включают и доступ к актуальной информации. Современные женщины стремятся узнавать о медицине, косметологии, психологии и других направлениях из первых рук и хотят быть уверенными, что получают качественные услуги. Поэтому сегодня особенно важно создавать информационные проекты, форумы и дискуссионные клубы, которые могут объединить экспертов из самых разных областей.