

ИНСТИТУТ МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

А.К.САДАНОВ, В.Э.БЕРЕЗИН,
Л.П.ТРЕНОЖНИКОВА, А.С.БАЛГИМБАЕВА,
Г.Д.УЛТАНБЕКОВА

**МИКОЗЫ ЧЕЛОВЕКА И
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

АЛМАТЫ-2016

УДК: 661.992:615.282(035.3)

ББК 55.17

М 59

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор И.С.Савицкая
академик НАН РК, доктор медицинских наук, профессор И.Р.Кулмагамбетов
Утверждена и рекомендована к изданию
Ученым советом Института микробиологии и вирусологии
КН МОН РК (протокол № 4 от 25 апреля 2016 г.)

Микозы человека и противогрибковые препараты: монография/
А.К.Саданов, В.Э.Березин, Л.П.Треножникова и др.– Алматы, 2016. - 315 с.:
ил.44; табл.17.

ISBN 978-601-280-739-4

Монография посвящена микозам человека и противогрибковым средствам для борьбы с ними. Патогенные грибы широко распространены в природе и являются возбудителями многочисленных инфекций человека, включая поверхностные и глубокие микозы. В книге приводятся классификация и описание микозов человека, рассматриваются актуальные способы их лечения, **имеющиеся противогрибковые препараты** и перспективы производства новых противогрибковых препаратов в Казахстане.

Авторами представлено современное состояние противогрибковой терапии микозов человека, обобщены способы и методы использования противогрибковых средств для местного применения, дан анализ рынка противогрибковых препаратов, приведены результаты собственных исследований по разработке нового противогрибкового лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%».

Показано, что новый противогрибковый препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для местного применения, разработанный на основе оригинального природного полиенового антибиотика, обладает широким спектром действия, высокой эффективностью при лечении поверхностных микозов и отсутствием системных и местных побочных эффектов. Достоинством препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%», помимо высокой противогрибковой активности и отсутствия токсичности, является выраженное антивирусное действие, что значительно расширяет спектр его применения в отношении различных инфекций и дает конкурентные преимущества по сравнению с другими препаратами.

Книга рассчитана на микробиологов, биотехнологов, **практикующих врачей, преподавателей** и студентов ВУЗов.

УДК: 661.992:615.282(035.3)

ББК 55.17

ISBN 978-601-280-739-4

Саданов А.К., Березин В.Э., Треножникова Л.П., Балгимбаева А.С.,
Ултанбекова Г.Д.
2016

ВВЕДЕНИЕ

Бактерии, микроскопические грибы и другие микроорганизмы являются составной частью экологической среды обитания человека и могут приносить не только пользу, но и вызывать различные заболевания.

Царство грибов охватывает огромное разнообразие таксонов с различными экологическими нишами, стратегиями жизненного цикла и морфологией. Однако, эта группа микроорганизмов до сих пор малоизучена. По различным оценкам, из 1,5 миллионов видов, которые относятся к царству грибов, только около 5% официально классифицированы. Считается, что в настоящее время описано и изучено ~ 100 000 видов грибов [1,2].

Многие грибы являются паразитами растений, животных, человека и других грибов. Патогенные грибы способны вызывать значительные потери в сельском и лесном хозяйстве, а также серьезные заболевания людей и животных, некоторые из которых могут быть смертельными, если не проводить необходимое лечение. Возбудителями заболеваний человека признано более 400 видов грибов, из которых 100 выделяются наиболее часто. Они относятся к 4 классам царства грибов: зигомицетам, аскомицетам, базидиомицетам и дейтеромицетам [1,2]. Причем видовое разнообразие возбудителей микозов человека быстро расширяется.

Структурные и функциональные особенности микромицетов имеют существенное значение в патогенезе микозов человека, а их диагностика и лечение значительно отличаются от бактериальных, вирусных или протозойных болезней. Патогенные паразитические грибы вызывают трихофитию, микроспорию, фавус, отрубевидный лишай, риноспоридиоз и живут за счет организма человека. Патогенные сапрофитические грибы обитают во внешней среде и вызывают споротрихоз, хромомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, плесневые микозы и др. В особую группу выделены условно-патогенные грибы, которые являются возбудителями болезни у человека только при определенных условиях, проявляя свои болезнетворные свойства в ослабленном организме, а до тех пор живут как комменсалы. К ним относятся возбудители кандидоза,

аспергиллеза, криптококкоза, многих дерматомикозов.

В начале 20-го века глобальными были бактериальные эпидемии, которые являлись основной причиной смертности. В противоположность этому, грибковые инфекции почти не учитывались. С 1960-х годов успехи антибактериальной терапии и связанное с этим частое применение антибиотиков вызвали резкое увеличение грибковых инфекций. В настоящее время микозы представляют собой серьезную угрозу для здоровья человека.

В течение последних 20 лет регистрируется значительный рост частоты грибковых инфекций, некоторые из которых являются особо опасными. Микозы занимают 7 место в структуре причин летальных исходов от инфекционной патологии [2]. В США только за 1992 год зарегистрировано 2300 смертельных случаев, обусловленных грибами, из них 70% были вызваны *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*.

Одной из серьезных проблем современности является появление устойчивых к лекарственным средствам микроорганизмов, в том числе возбудителей грибковых инфекций. В развитых странах мира на протяжении последних лет широко применяются фунгициды для защиты растений и обработки сельскохозяйственной продукции. При этом многие фунгициды имеют родственную молекулярную структуру с антифунгальными препаратами, которые с начала 21-го века все чаще используются в терапии грибковых заболеваний человека. Как следствие, происходит появление устойчивых форм грибов, не поддающихся лечению традиционными лекарственными противогрибковыми препаратами. Так, например, применение химических соединений азолового ряда в качестве инсектицидов и пестицидов вызвало широкое распространение устойчивых к азолам и патогенных для человека грибов *Aspergillus fumigatus* во многих странах Европы и в США. Кроме того, на территории ЕС в настоящее время ежегодно регистрируется 250 тысяч больных хроническим легочным аспергиллезом (в том числе 20 тысяч после химиотерапии онкологических заболеваний), и степень резистентности патогенных грибов к имеющимся лекарственным препаратам продолжает нарастать.

В последние десятилетия в медицине обширно используются

антибиотики широкого спектра действия, иммунодепрессанты и токсические химиопрепараты. Применение таких препаратов, наряду с ростом заболеваний, приводящих к снижению иммунитета (ВИЧ-инфекция, туберкулез легких и внелегочной туберкулез, генерализованные инфекции, онкологические заболевания и др.), привело к значительному росту грибковых заболеваний, причем установлено, что более 100 видов микромицетов вызывают заболевания у иммунонекомпетентных пациентов.

Большое значение в возникновении грибковых инфекций, осложняющих течение основных заболеваний, имеет формирование госпитальных штаммов грибов в стационарах различного профиля [1,2]. Наибольший процент микозов слизистых оболочек и легких диагностируется в онкологических стационарах (до 20-50%). В отделениях трансплантации органов и костного мозга кандидоз желудочно-кишечного тракта встречается у 12-27% больных. У пациентов с гемобластомами смертность от грибковых осложнений достигает 44%. Криптококкоз и кандидоз являются “маркерами” СПИДа в 10-37,5% случаев, а поражение плесневыми микозами во фтизиатрических стационарах и в отделениях бронхиальной астмы достигает 35%. В США внутрибольничная инфекция в среднем выявляется у 5% госпитализированных больных, из них на долю грибковой нозокомиальной инфекции приходится 6-10% [1]. Согласно данным Национального Института здравоохранения США (НИИ), годовая стоимость лечения грибковых инфекций в США оценивается примерно в 2,6 млрд. долларов, что составляет 0,24 процента от общего объема расходов США в области здравоохранения [2]. Стоимость лечения пациента с легочной грибковой инфекцией в госпиталях США превышает 31 тыс. долларов, что в 7-8 раз больше средних ежегодных затрат здравоохранения на одного человека (4 тыс. долларов).

Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) настоятельно рекомендует мировому медицинскому сообществу и государственным органам принять более активное участие в решении растущей проблемы лекарственной устойчивости возбудителей грибковых инфекций. Исследовательская группа ESCMID (EFISG) утверждает, что устойчивость

патогенных грибов в настоящее время представляет огромную угрозу здравоохранению, при этом повышается не только количество выявляемых грибковых заболеваний, но и отмечается увеличение распространенности наиболее инвазивных и смертоносных форм инфекций [3]. В настоящее время в развивающихся странах из-за криптококковых инфекций регистрируется до полумиллиона смертельных случаев ежегодно, что делает их второй по величине причиной смертности после ВИЧ.

По данным ВОЗ, грибковыми патологиями страдает от 1/5 до 1/3 населения Земли. Число больных с различными формами микозов не имеет тенденции к снижению, поскольку грибковые инфекции плохо поддаются лечению, что связано как с недостаточной эффективностью существующих препаратов, так и быстрой изменчивостью грибов, приводящей к появлению устойчивых форм. При этом наличие и доступность эффективных лекарственных средств могли бы потенциально снизить распространение грибковых инфекций.

Выявление устойчивой тенденции глобального распространения патогенных для человека грибов позволяет предположить, что в будущем роль этих микроорганизмов, как возбудителей инфекций, трудно поддающихся лечению, будет возрастать. Не вызывает сомнения факт, что полностью элиминировать патогенные грибы из человеческой популяции и ликвидировать вызываемые ими заболевания невозможно. Следовательно, вопросы лечения грибковых инфекций человека являются чрезвычайно актуальными в настоящее время, и будут оставаться таковыми в обозримом будущем. Экспансия грибковых патогенов требует определения новых тактических направлений и поиска новых эффективных лекарственных препаратов для радикального изменения ситуации и решения данной проблемы.

1 МИКОЗЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ВОЗБУДИТЕЛИ

Грибы относятся к царству *Fungi* или *Mycota*. Они являются неподвижными и, как правило, аэробными эукариотами. Грибы могут существовать как паразиты или сапротрофы, нуждающиеся в органических источниках питания. Они имеют плотную жесткую клеточную стенку, в состав которой входят глюкан и хитин. Клеточные мембраны грибов содержат стерины (эргостерин), что делает их достаточно похожими на мембраны клеток человека [2].

В жизненном цикле грибов представлены 2 фазы: телеоморфная - половая (репродуктивная) и анаморфная - бесполовая (вегетативная) [2,4]. В вегетативной фазе тело гриба (таллом) состоит из ветвящихся нитей (гиф), которые формируют мицелий.

Грибы, способные вызывать заболевания животных и человека, имеют три основные формы [4]:

1. Дрожжевые грибы (дрожжи) - круглые/овальные, одноклеточные, размножающиеся с помощью почкования. Они могут образовывать псевдогифы и псевдомицелий.

2. Плесневые (гифальные) грибы образуют пушистые колонии, которые под микроскопом выглядят как совокупность гиф, сплетающихся в грибницу (мицелий). Гифы могут быть вегетативными или воздушными (репродуктивными). Размножаются плесневые грибы путем формирования спор, называемых конидиями, на воздушных гифах. У низших грибов гифы ценоцитные – без перегородок, у высших грибов – септированные (с перегородками).

3. Диморфные грибы - способные изменяться от дрожжей до плесени и обратно [4-6]. Данные формы при определенных изменениях условий окружающей среды могут спонтанно претерпевать обратимые взаимопревращения. Они могут существовать в тканевой и культуральной форме. Диморфизм чрезвычайно распространен среди грибов, вызывающих системные микозы у человека и животных (*Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii*), и определен как условие существования дрожжевой паразитической фазы и мицелиальной сапротрофной фазы. Выделяют три типа диморфизма:

- диморфизм, который сопровождается разнообразием ткане-

вых форм и постоянством культуральных форм (возбудитель кокцидиоидоза);

- диморфизм, который сопровождается разнообразием культуральной формы (большая часть диморфных грибов);

- грибы, у которых тканевая и культуральная формы совпадают (возбудители плесеней, кандидоза, криптококкоза).

Грибы, имеющие медицинское значение, подразделяются на совершенные (*Zygomycota*, *Ascomycota*, *Basidiomycota*), имеющие половой способ размножения, и несовершенные (*Deuteromycota*), имеющие только бесполой способ размножения.

Микроскопические грибы широко варьируют по морфологическим и физиологическим свойствам и используются для жизнедеятельности самые разные экологические ниши. Одни виды стали представителями нормальной микрофлоры человека, другие являются возбудителями заболеваний, третьи способны сенсибилизировать макроорганизм и индуцировать аллергические состояния. Патогенными являются более 400 видов грибов, они поражают человека, домашних и диких животных, птиц, насекомых, земноводных, рыб, растения. В возникновении микозов все большее значение приобретают микоценозы - ассоциации возбудителей. Различают смешанные (грибково-грибковые) и сочетанные (грибково-бактериальные, грибково-паразитарные и др.) микоценозы.

Грибковые инфекции, так же как и бактериальные, вызываются двумя типами микроорганизмов: первично-патогенными и условно-патогенными [2,7]. В основном, первичные патогены вызывают болезни в результате их присутствия или активности внутри нормального здорового организма-носителя, их собственной способности вызывать заболевания различной тяжести и необходимости в размножении и распространении. Многие из наиболее распространённых первичных патогенов заражают только людей, однако многие серьёзные заболевания возникают в результате взаимодействия человека с окружающей средой или носителем не человеком. Грибы, которые вызывают инфекционные заболевания в организме с ослабленной защитой, классифицируются как условные патогены. Заболевания могут быть вызваны грибами, которые довольно часто находятся в организме, например, патогенные

грибы в желудочно-кишечном тракте или верхних дыхательных путях. Так же они могут быть результатом воздействия грибов, приобретённых от других носителей или из окружающей среды. Заболевания, вызванные условными патогенами, возникают на фоне нарушения защитных функций организма вследствие генетических дефектов, воздействия антибактериальных препаратов или иммунодепрессантов, воздействия ионизирующего излучения или в результате болезни с иммуносупрессивной активностью. Первичные патогены могут так же привести к более тяжёлой болезни при ослабленном иммунитете. Большинство первичных патогенов - нитевидные грибы, а большинство оппортунистических патогенов – дрожжи. Вместе с тем, некоторые виды мицелиальных грибов все чаще считаются условными патогенами.

Микозы (лат. *mycoses*; греч. *Mykes* - «гриб») – это заболевания, вызываемые паразитическими грибами. Микозы являются широко распространенной группой инфекционных болезней. Характер и тяжесть микозов зависят от вида гриба и локализации поражения. Развитию микозов способствуют любые заболевания, вызывающие снижение защитных сил организма. Могут поражаться различные участки кожи и ее придатки (ногти, волосы), наружные половые органы, слизистые оболочки, легкие, пищевод [2]. Микозы, как правило, имеют хроническое течение. Любой человек может заболеть грибковой инфекцией, но пожилые люди, а также больные с ослабленным иммунитетом, в связи с такими заболеваниями, как ВИЧ/СПИД или использующие иммуносупрессивные препараты, имеют более высокий риск развития микозов [8,9]. Более широкое использование антибиотиков и иммунодепрессантов, таких как кортикостероиды, является основным фактором, способствующим высокой частоте грибковых инфекций. Антибиотики и иммунодепрессанты, нарушая нормальную бактериальную флору и подавляя иммунную систему, создают условия внутри организма, в которых грибы могут развиваться [8,10].

Микозы классифицируются на виды и подвиды в зависимости от типа возбудителя, зоны локализации инфекции, ее масштабно-сти. Выделяют четыре основных типа микозов.

1. Микозы кожи и слизистых оболочек (поверхностные мико-

зы) поражают лишь кожу и ее придатки, а также поверхностные слои слизистых оболочек [11-14]. *Поверхностные микозы* характеризуются, в основном, поражением волос и поверхностного рогового слоя эпидермиса (кератомикоз, малассезиоз, кладоспориоз, трихоспориоз, пьедраиоз). Заражение происходит вследствие прямого контакта с активным очагом инфекции. Поражения собственно кожи называются *дерматомикозами*, волос – *трихомикозами*, ногтей – *онихомикозами*. К этой группе принадлежат дерматофитии и поверхностные кандидозы. Заболевания этой группы часто ограничиваются локальными участками (пах, ногти, стопы и т.д.) и не представляют непосредственной угрозы для жизни. Но у пациентов с серьезными иммунными проблемами или хроническими заболеваниями (например, сахарный диабет) микозы кожи и слизистых оболочек могут перейти в ткани, близлежащие к очагу инфекции.

2. Подкожные микозы поражают дерму и более глубокие мягкие ткани под кожей [15-17]. Подкожные микозы также называют болезнями имплантации, поскольку они обычно возникают в случае попадания грибов вследствие травмы. Основные места поражения находятся в дерме и гиподерме. *Подкожные, или субкутанные микозы* характеризуются поражением кожи, подкожной клетчатки, фасций и костей (споротрихоз, хромомикоз, мадуромикоз). Вовлечение в инфекционный процесс мышц, костей и суставов происходит изредка, еще реже возникает фунгемия. Заболевания начинаются незаметно и медленно прогрессируют с образованием подкожных абсцессов и гранулем, часто достигающих поверхности кожи, формируясь в виде хронических, изъязвляющихся дренирующих поражений. Инфекция может распространяться по лимфатическим путям и сопровождаться возникновением нагноительных, грануломатозных поражений в регионарных лимфатических узлах. Заболевания часто приводят к обезображиванию участков тела и нередко заканчиваются летально, хотя диссеминация возбудителя во внутренние органы наблюдается редко.

3. Эндемические глубокие микозы (системные, респираторные) – группа инфекций, вызванных грибами, которые живут в

почве определенных географических областей [18,19]. Они отличаются респираторным механизмом передачи, возникают во время вдыхания спор с воздухом. *Системные, глубокие, микозы* характеризуются поражением внутренних органов с вовлечением в патологический процесс различных тканей (кокцидиоидоз, гистоплазмоз, криптококкоз, североамериканский и южноамериканский бластомикозы) [20]. *Глубокие микозы* напоминают хронические бактериальные инфекции, вызванные микобактериями или актиномицетами. Первичные поражения обычно затрагивают легкие и протекают в форме острых пневмоний [21]. Хронические формы встречаются реже. Они медленно прогрессируют и характеризуются образованием нагноительных ран или гранулематозных поражений; иногда возникают легочные каверны и патологический процесс распространяется на плевру. Возбудители глубоких микозов могут распространяться гематогенным путем по всему организму, образуя метастатические абсцессы или гранулемы в любых органах и тканях. Однако эти заболевания неконтагиозны, т.е. не передаются от человека к человеку или от животного к человеку.

4. Оппортунистические глубокие микозы – группа инфекций, вызванных условно–патогенными грибами, которые развиваются на фоне тяжелого иммунодефицита [7,22-24]. Условно-патогенные грибы в норме не причиняют никакого вреда здоровому организму. Однако если у человека ослаблен иммунитет (например, ВИЧ–инфекция), такие грибы способны стать причиной тяжелой патологии. Оппортунистические глубокие микозы сопровождаются поражением внутренних органов и глубоких тканей [25]. Инвазивный аспергиллез легких и системный кандидоз являются наиболее распространенными оппортунистическими грибковыми инфекциями [26]. Инфекции, вызываемые плесневыми грибами, которые когда-то считались редкими, теперь становятся частыми инфекционными осложнениями. Эти инфекции не имеют конкретного географического распределения, частота их встречаемости в настоящее время увеличивается во всем мире [7,25].

1.1 Поверхностные микозы (кожи и слизистых оболочек)

В структуре кожной патологии заболеваемость грибковыми поражениями кожи продолжает занимать лидирующее место: по разным данным на долю микозов приходится от 37 до 42% всех заболеваний кожи и ногтей [27,28]. Кожные микозы являются грибковыми инфекциями, локализованными на поверхностных слоях кожи. Они могут быть вызваны дерматофитами, которые производят кератиназу и живут за счет человеческого кератина кожи, ногтей и волос, а также дрожжами или не-дерматофитными нитчатыми грибами (NDDF, non-dermatophytes filamentous fungi). Кожные микозы варьируют в зависимости от клинических форм и возбудителей, но наиболее частыми возбудителями кожных микозов являются дерматофиты (80,0 - 90,0%), далее следуют дрожжи (5,0 - 17,0%) и NDDF (3,0 - 12,0%) [2,29]. Существуют два типа кожных микозов: поверхности кожи и собственно кожи. Дрожжи рода *Malassezia* обитают в более поверхностных слоях кожи по сравнению с дерматофитами, не усваивают кератин, но утилизируют верхний слой липидов и вызывают у подростков и взрослых поверхностную инфекцию под названием опоясывающий или разноцветный лишай [27]. Они вызывают поверхностное воспаление, но не могут вторгнуться вглубь дермы и не заражают поверхности слизистой оболочки. Инфекции, вызываемые дерматофитами, затрагивают приблизительно 40% мирового населения и представляют 30% всех кожных грибковых инфекций, которые чаще всего связаны с кожей и ногтями. Эти организмы могут инфицировать глубокие слои кожи, волос и ногтей и вызывают ряд значительных воспалительных и аллергических реакций [30-32]. Такие инфекции вызывают красноту и зуд, появление чешуек. Кандидоз является инфекцией кожи, вызванной группой дрожжей рода *Candida*. Известно более чем 20 видов *Candida*, наиболее распространенным из которых является *Candida albicans* [33]. Эти грибы живут на всей поверхности тела человека. При определенных условиях они могут стать настолько многочисленными, что вызывают инфекции, особенно в теплой и влажной среде. Примеры таких инфекций - вульвовагинит (молочница), молочница кожи и опрелости, инфекции ногтевого ложа. Грибы рода *Aspergillus*, считав-

шиеся ранее редкими возбудителями инфекционных заболеваний, также являются причиной возникновения поверхностных микозов (аспергиллезов). При этом новые возбудители поверхностных микозов описываются практически ежегодно [2,34]. Грибы, вызывающие кожные микозы, широко распространены в природе (таблица 1) [27,35,36]:

- геофильные сапротрофы, населяющие почву, которые вызывают инфекции после контакта с почвой (например, *Microsporum cookei*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum* - возбудители микроспории);

- зоофильные, в первую очередь паразитирующие на животных; инфекция передается человеку после контакта с животными (например, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton verrucosum*);

- антропофильные, в первую очередь, паразитирующие на людях; редко заражение происходит от животных (например, *Microsporum audouinii*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* и *Epidermophyton floccosum*).

Таблица 1 - Патогенные грибы – возбудители поверхностных микозов

Виды грибов	Вызываемый микоз
Возбудители кератомикозов	
<i>Malassezia furfur</i> , <i>M. globosa</i> , <i>M. sympodialis</i>	Разноцветный лишай
<i>Hortaea werneckii</i>	Черный лишай
<i>Trichosporon beigeli</i>	Белая пьедра
<i>Piedraia hortai</i>	Черная пьедра
Возбудители дерматомикозов	
<i>Microsporum audouinii</i> , <i>M. ferrugineum</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. distortum</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. nanum</i>	Микроспория
<i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>T. violaceus</i>	Трихофития
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	Эпидермофития стоп, ногтей (онихомикоз)

Продолжение таблицы 1

<i>Epidermophyton floccosum</i>	Эпидермофития паховая, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton rubrum</i>	Руброфития гладкой кожи, стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Фавус
<i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> и др.	Кандидоз слизистых оболочек и кожи

Существует множество грибов, которые могут жить на коже в течение многих лет, не вызывая никаких проблем. Тем не менее, время от времени некоторые факторы могут вызывать увеличение их количества или изменение свойств грибов, что может привести к грибковой инфекции. Грибковые заболевания кожи, такие как стригущий лишай или другие дерматомикозы, заразны и могут передаваться при непосредственном контакте кожа-к-коже, либо при контакте с инфицированными предметами или поверхностями, такими как полотенца, одежда или полы. Антропофильные организмы несут ответственность за большинство грибковых инфекций кожи. Передача может произойти в результате прямого контакта или от воздействия десквамированных клеток.

Виды *Microsporum*, *Trichophyton* и *Epidermophyton* являются наиболее частыми возбудителями кожных инфекций (рисунки 1-2) [37-41]. Реже поверхностные инфекции кожи вызываются недерматофитными грибами (например, возбудители опоясывающего лишая и виды *Candida*).

Род *Trichophyton*. *Trichophyton rubrum* является наиболее распространенным видом этого рода, который заражает кожу человека, волосы и ногти. Он образует порошкообразные, бархатистые или восковые колонии с типичной пигментацией.

Род *Microsporum*. Виды *Microsporum*, как правило, не инфицируют ногти и являются паразитами волос и кожи человека. Они образуют бархатистые или порошкообразные колонии от белого до коричневого цвета.

Род *Epidermophyton*. *Epidermophyton floccosum* является наиболее распространенным видом, который поражает кожу и ногти,

но не инфицирует волосы. Он образует зеленовато-желтые порошкообразные колонии.

Кожные грибковые инфекции обычно классифицируются по типу грибов, вызывающих заболевание, затронутой части тела и тяжести инфекции. Эти инфекции могут возникнуть на поверхности кожи, в складках кожи или в любой другой области, которая является теплой и влажной. Все кожные грибковые инфекции, как правило, вызывают сильный зуд. К ним относятся кератомикозы и дерматомикозы [35,42,43].

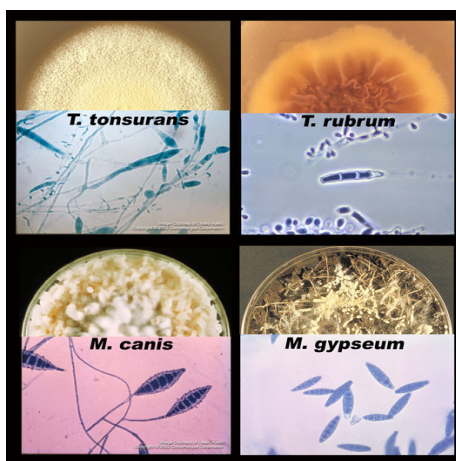


Рисунок 1 - Культуральные и морфологические свойства патогенных грибов родов *Trichophyton* и *Microsporum*



Рисунок 2 - Морфологические характеристики патогенного гриба *Epidermophyton floccosum*

1.1.1 Кератомикозы

Возбудители кератомикозов - малоконтагиозные грибы, которые могут паразитировать в поверхностных отделах рогового слоя эпидермиса. При этом они не вызывают видимой воспалительной реакции со стороны нижележащих слоев дермы. Эта группа включает лишай отрубевидный, тропические микозы (желтый лишай, черепицеобразный лишай, черный лишай и др.), характеризующиеся появлением на коже коричневатых, слегка шелушащихся и умеренно зудящих пятен, разрастающихся и покрывающихся чешуйками [19,37,38,40,44,45].

Разноцветный (отрубевидный, пестрый) лишай вызывают диморфные дрожжеподобные липофильные грибы *Malassezia furfur* и *M. globosa*, которые в качестве сапрофитов обитают на коже человека и при благоприятных для них условиях вызывают клинические проявления [46,47]. Заболевание распространено в жарких странах, в умеренных широтах поражает до 5-10% населения. Разноцветный лишай развивается чаще у лиц с повышенной потливостью. Для заболевания характерны обострения в жаркое время года. Разноцветный лишай не имеет никакого отношения к истинным лишаям и проявляется в виде гипер- или гипопигментированных пятен на коже (рисунок 3) [48,49]. При соскабливании на пятнах появляются чешуйки, похожие на отруби, в связи с чем, заболевание также известно, как отрубевидный лишай. При микроскопии в кожных чешуйках обнаруживаются дрожжевые клетки диаметром до 8 мкм со скоплениями в виде гроздьев и септированных мицелий. Депигментация обусловлена ингибированием активности тирозиназы - фермента, необходимого для синтеза меланина. Очень редко наблюдают фунгемии, протекающие по типу сепсиса и вызванные механическим заносом грибов в кровоток (например, при использовании загрязнённых катетеров). Атипичное, злокачественное течение заболевания может приобретать при ВИЧ-инфекции.



Рисунок 3 - Разноцветный лишай

Черный лишай вызывается дрожжеподобным липофильным грибом *Hortaea werneckii* [38,50]. На ладонях и подошвах появляются коричневые или черные пятна. Возбудитель встречается в тропиках. Растет в роговом слое эпидермиса в виде почкующихся клеток и фрагментов коричневых, ветвистых, септированных гиф.

Пьедра (узловатая трихоспория) - микотическое поражение кутикулы волоса. Различают белую и черную пьедру. Возбудитель белой пьедры - *Trichosporon beigellii*, черной - *Piedraia hortai* [41,42]. При микроскопии участков пораженного волоса обнаруживается муфта вокруг волоса, состоящая из аскоспор, стержень волоса остается вне поражения. При белой пьедре поражаются волосы головы, усов, бород, лобка. При черной пьедре - только волосы головы. На поверхности волоса образуются очень мелкие, твердые, белого (белая пьедра) или черного цвета (черная пьедра) узелки, охватывающие волос в виде муфты. Волосы не обламываются. Течение заболевания хроническое. Черная пьедра чаще встречается в тропических странах, белая пьедра более распространена в умеренном климате.

1.1.2 Дерматомикозы

Дерматомикозы (дерматофитии) – группа микозов, вызываемых грибами, поражающими кожу (обычно в пределах эпидермиса) и ее придатки (волосы и ногти) [35, 51-54]. Возбудители эпидермомикозов паразитируют в роговом слое эпидермиса, в ногтевых

пластинках, вызывают выраженную воспалительную реакцию со стороны нижележащих слоев кожи. Обострение патологического процесса сопровождается аллергической реакцией в виде высыпаний на коже. Возбудители трихомикозов паразитируют в волосах, эпидермисе, собственно дерме, вызывая выраженную воспалительную реакцию, а также в ногтях. Возбудители дерматофитий относятся к родам *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*. Эти грибы известны под общим названием дерматофитов. Проникновению грибов способствуют микротравмы: трещинки, ссадинки, нарушение барьерной функции кожи межпальцевых складок в результате повышенной потливости или, наоборот, сухости. Клинические проявления на коже зависят от вида возбудителя и общего состояния больного.

Trichophyton rubrum – наиболее распространенный возбудитель дерматомикозов является условно-патогенным, антропонозным грибом. *T. rubrum* может вызывать поражение кожи всех межпальцевых складок, подошв, ладоней, тыльной поверхности стоп и кистей, голеней, бедер, пахово-бедренных, межъягодичной складок, под молочными железами и подкрыльцовой области, туловища, лица, редко - волосистой части головы [35,51-55]. В настоящее время это наиболее часто встречающийся микоз стоп, кистей, гладкой кожи и ногтей. В процесс могут вовлекаться пушковые и длинные волосы, ногтевые пластины стоп и кистей. В развитии заболевания большое значение имеют нарушения иммунной, нервной, эндокринной, сосудистой систем, снижение фунгицидных свойств кожи.

Микоз стоп - обобщающий термин, включающий грибковое поражение кожи и ногтей стоп. В ряде стран микозом стоп болеет до 50% населения [56-58]. Заболевание чаще встречается у взрослых, но в последние годы нередко наблюдается и у детей, даже грудного возраста. Поражение стоп чаще вызывает *T. rubrum* (70-75%), реже - *T. mentagrophytes interdigitale* (18-19%), *Epidermophyton floccosum* (2-3%), в меньшей степени дрожжеподобные грибы рода *Candida* и плесневые грибы (7-8%). Местом первичной локализации патогенного гриба при микозе стоп служат, за редким исключением, межпальцевые складки [57]. При прогрессировании микотическо-

го процесса поражение затем выходит за их пределы.

Различают следующие клинические формы микоза стоп: стертая, сквамозная, гиперкератотическая, интертригинозная (опреловидная), дисгидротическая, острая, поражение ногтей (онихомикоз) [59-61]. В межпальцевых складках стоп появляются небольшая гиперемия, отрубевидное шелушение. Постепенно процесс распространяется на кожу сводов и боковую поверхность стоп. Кожа подошв становится застойно-гиперемированной. Отмечается сухость и умеренный гиперкератоз, муковидное шелушение в кожных бороздах. Интертригинозная форма характеризуется наличием эрозий и глубоких трещин, располагающихся в межпальцевых складках (преимущественно между IV и V пальцами). Сквамозная форма проявляется сухостью, шелушением кожи, с наличием глубоких болезненных трещин в основном в области пяток и гиперкератотическими наслоениями (рис.4). При дисгидротической форме на подошве образуются зудящие пузырьки, которые вскрываются с образованием эрозий и корок. У ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне иммуносупрессии микоз стоп протекает по типу «мокасин» с вовлечением в патологический процесс тыльной поверхности стопы или в хронической гиперкератотической форме [62-64].



Рисунок 4 - Микоз стоп, сквамозная форма

У иммунокомпromетированных пациентов в микотический процесс часто вовлекаются обе стопы и одна кисть. Как правило,

заражение происходит при тесном контакте с больным (например, в семье), через предметы общего пользования (в сауне, бассейне, спортзале и т.д.).

T. mentagrophytes, второй по значимости возбудитель микоза стоп, обладает выраженным аллергезирующим эффектом [65]. Клинические проявления сходны с таковыми при руброфитии, но чаще сопровождаются выраженными воспалительными процессами. На коже подошв и пальцев наряду с мелкими пузырьками отмечаются и крупные пузырьки с гнойным содержимым (в случае присоединения бактериальной инфекции). Если стопа отекает, появляется болезненность при ходьбе. На коже туловища, лица, верхних и нижних конечностей возможны аллергические высыпания. Иногда заболевание сопровождается повышением температуры тела, увеличением паховых лимфатических узлов.

В последние два десятилетия появилось много данных о связи между микозами кожи и заболеваниями аллергического генеза. Доказана роль грибов в патогенезе атопического дерматита, бронхиальной астмы, крапивницы, аллергического ринита и конъюнктивита, микробной экземы [65].

Микоз кистей. Микологический процесс со стоп переходит на кисти. Чаще поражается правая ладонь. Кожа ладони застойно-гиперемирована, с отрубевидным шелушением, белесоватыми кожными бороздами, но может быть шелушение в виде колец, с фестончатыми очертаниями. Часто процесс с ладони переходит на тыл кисти в виде эритемато-сквамозных очагов с периферическим прерывистым валиком, состоящим из узелков, пузырьков, корочек. Часто такое поражение сочетается с поражением ногтей. Микоз кистей у пациентов с ВИЧ-инфекцией протекает с двухсторонним поражением [66,67].

Онихомикоз. Онихомикозы поражают около 1/10 всего населения мира и распространены повсеместно [68-71]. Заболеваемость повышается с возрастом (до 30% после 65 лет), что связано, прежде всего, с патологией сосудов, ожирением, остеоартропатиями стопы, а также с сахарным диабетом. Основными провоцирующими факторами являются повреждения ногтей и кожи стопы, чаще всего при ношении тесной обуви. Онихомикозы на стопах

встречаются в 3-7 раз чаще, чем на кистях. Основной возбудитель онихомикозов — *T. rubrum*. Однако до 1/4 инфекций ногтей может быть вызвано плесневыми и дрожжевыми грибами, устойчивыми к ряду противогрибковых средств [72,73].

Поражение начинается в виде беловатых, беловато-желтых продольных полос на боковой поверхности ногтевой пластины. Обычно грибы проникают в ногтевые пластинки из очагов грибковой инфекции межпальцевых складок стоп, подошвы [74,75]. Грибы могут поражать ноготь и со свободного края в виде подногтевого гиперкератоза. Выделяют 3 типа поражения ногтя [76]. Нормотрофический тип, когда только появляется изменение цвета ногтя или небольшое разрыхление со свободного края. Трофика ногтевой пластинки не страдает. Гипертрофический тип поражения характеризуется утолщением ногтя за счет подногтевого гиперкератоза (рис.5). Ногти тусклые неровные, желто-серого цвета, крошатся. Особенностью данного микоза является частичное поражение ногтевой пластинки, область луночки часто остается интактной. Атрофический тип характеризуется истончением ногтя, разрушением его или отслойкой от ногтевого ложа в виде онихолизиса или койлонихий.



Рисунок 5 - Оникомихоз кистей, гипертрофический тип поражения

Микоз генерализованный. При длительном течении поражений на кистях и стопах процесс может захватить гладкую кожу паховых складок, ягодиц, бедер, голеней, живота, груди, верхних конечностей.

Руброфития гладкой кожи. Микозы гладкой кожи встречаются реже, чем микозы стоп или онихомикозы. Как правило, они вызываются *T. rubrum* (руброфития гладкой кожи). Руброфития - наиболее часто встречающаяся грибковая инфекция, вызываемая грибом *T. rubrum* [19,77]. Руброфития гладкой кожи может иметь любую локализацию, включая лицо, чаще поражаются крупные складки, особенно паховобедренные, ягодицы и голени (рисунок 6). При типичных вариантах микоз проявляется розовыми или розово-красными с синюшным оттенком пятнами округлых очертаний, четко отграниченными от здоровой кожи; поверхность пятен покрыта мелкими чешуйками; по их периферии проходит прерывистый валик, состоящий из сочных папул, покрытых мелкими пузырьками и корочками; пузырьки могут быть вкраплены между папулами. Пятна появляются сначала небольшие, увеличиваясь в размерах путем периферического роста и слияния друг с другом, образуют сплошные очаги с фестончатыми очертаниями, занимающие иногда обширные области кожного покрова. Со временем воспалительные явления угасают, пузырьки регрессируют, папулы, образующие периферический валик, становятся плоскими и сухими, в краске преобладают синюшные, желтоватые и даже буроватые тона.



Рисунок 6 - Руброфития гладкой кожи

Трихофития гладкой кожи. Основными возбудителями трихофитии гладкой кожи в настоящее время являются антропонозные (*Trichophyton violaceum*, *T. tonsurans*) и зоонозные (*T. verrucosum*,

T. mentagrophytes v. *gypseum*) грибы [19,35,41,78,79]. При антропофильной трихофитии заражение происходит в результате контакта с больным человеком, а также его вещами (головные уборы, расчески, ножницы, постельные принадлежности и др.). Инфицирование зоонозной трихофитией происходит от животного (от крупных домашних животных - *T. verrucosum*, от мелких животных - *T. mentagrophytes* v. *gypseum*). Различают поверхностную, хроническую и инфильтративно-нагноительную трихофитию, при которой, как правило, поражается волосистая часть головы или область бороды. Волосы, пораженные грибом, становятся хрупкими, ломкими, вследствие чего легко обламываются на высоте 1-2 мм над уровнем кожи или даже на уровне кожи и тогда имеют вид «черных точек». Если на небольшом участке волосистой части головы обламывается значительное количество волос, то очаг становится заметным, в виде плеши; при этом создается впечатление, что волосы выстрижены, отсюда старое название этого заболевания - «стригущий лишай» (рисунок 7). Кожа на пораженных участках слегка гиперемирована и шелушится.



Рисунок 7 - Трихофития волосистой части головы

При микроскопии пораженного волоса антропонозным грибом *Trichophyton* обнаруживаются крупные споры, расположенные цепочками внутри волоса, заполняя его полностью. Такое поражение волоса называется *T. endothrix*. Зоонозные *Trichophyton* поражают волос по типу *T. ectothrix*, когда крупные споры располагаются вокруг волоса скоплениями и небольшое количество спор в виде цепочек прослеживаются внутри него. Эти грибы вызывают

инфильтративно-нагноительный процесс, характеризующийся образованием перифолликулярного воспалительного инфильтрата, что приводит к гнойному расплавлению волосяных фолликулов. У больных с эндокринопатиями, нарушением функции половых желез, гиповитаминозами С и А наблюдается хроническая трихофития, что обуславливает снижение иммунных сил организма и длительное течение заболевания.

Помимо волосистой части головы, иногда возникает одновременно поражение трихофитией гладкой кожи и ногтей. Преимущественной локализацией трихофитии гладкой кожи являются открытые участки кожного покрова – лицо, шея, предплечья, а также туловище. Заболевание начинается с появления одного или нескольких отечных и поэтому слегка выступающих над уровнем окружающей кожи пятен розово–красного цвета. Пятна имеют правильно округлые очертания и резкие границы. Поверхность их покрыта чешуйками и мелкими пузырьками.

Фавус - микоз волосистой части головы, гладкой кожи, ногтей [19,35,80,81]. Возбудителями являются антропонозные грибы *Trichophyton schoenleinii*, реже - *T. quinckeanum*, паразитирующий на животных (кошки, мыши). При микроскопии пораженного волоса внутри обнаруживаются разных размеров споры, ветвящийся септированный мицелий, пузырьки воздуха, капельки жира. Заболевание встречается редко.

Фавус волосистой части головы. Специфическим элементом для фавуса является сухая, ярко-желтая, блюдцеобразная скутула, состоящая из чистой культуры гриба, которая расположена в роговом слое устья волосяного фолликула и пронизана пепельно-серым, тусклым волосом. Волосы не обламываются, легко выдергиваются. При снятии сформировавшейся скутулы обнаруживается воронкообразное вдавливание. Поверхность его розовая, влажная, инфильтративная. На месте отторгнувшейся скутулы остается рубцовая атрофия. Скутулы, разрастаясь и сливаясь друг с другом, образуют сплошные конгломераты. Со временем цвет скутул становится серовато-белым. Они легко крошатся. Волосы теряют блеск, эластичность, напоминают серый парик. Патологический процесс протекает годами, захватывая всю волосистую часть головы, лишь

по периферии ее остается венчик непораженных волос (рисунок 8). На месте скутул и бляшек остаются атрофические рубцы или сплошная рубцовая атрофия. Встречаются атипичные формы фавуса (импетигиозная и сквамозная).



Рисунок 8 - Фавус волосистой части головы

Фавус гладкой кожи. Поражается кожа лица, верхней части туловища, верхних конечностей. Появляются резко очерченные шелушащиеся пятна. Иногда по периферии этих пятен виден воспалительный валик, состоящий из мелких папул, пустул, пузырьков. Но может наблюдаться и скутулярная форма фавуса гладкой кожи, когда появляются скутулы охряно-желтого цвета. Разрешение высыпаний происходит без рубцовой атрофии кожи.

Фавус ногтей. Чаще вовлекаются в патологический процесс ногти кистей, реже стоп. Изменение ногтевой пластинки начинается из центра в виде желтоватого пятна (скутулы), которое постепенно увеличивается в размере, захватывая весь ноготь. Ногтевая пластинка утолщается, теряет блеск, становится неровной, крошится.

Эпидермофития паховая («краевая экзема») вызывается дерматофитом *Epidermophyton floccosum* [19,35,82,83]. Это - микоз крупных складок кожи и редко ногтей стоп. При микроскопии кожных чешуек обнаруживается септированный мицелий. Инфицирование происходит при контакте с больным человеком или при пользовании общей ванной, через мочалки, судна, клеенки, термометры. Чаще встречается у мужчин. Способствует развитию заболевания повышенное потоотделение. В паховых складках появляются эритемо-сквамозные очаги с резко выраженными валикообразными краями (рисунок 9). Валик сплошной, состоит из пу-

зырьков, корочек. Очаги разрастаются по периферии, сливаются между собой, разрешаясь в центре. Формируются кольцевидные фигуры, выходящие из складок. Процесс может захватывать подмышечные складки, кожу под молочными железами. В острую стадию инфекции больной может испытывать зуд. Редко могут поражаться I и V ногтевые пластинки стоп.



Рисунок 9 - Паховая эпидермофития

Микроспория - микоз кожи, волосистой части головы, очень редко ногтей (рис. 10). Возбудители - грибы рода *Microsporum*: антропонозные (*M. ferrugineum*, *M. audouinii*), зоонозные (*M. canis*, *M. distortum*), геофильные (*M. gypseum*, *M. nanum*) [19,35, 39,40,84,85]. При микроскопии пораженного волоса обнаруживаются мелкие споры внутри волоса, расположенные группами, мозаично и снаружи в виде муфты из спор. В кожных чешуйках - септированный мицелий. Наиболее частой является дерматофития детского возраста, подъем заболеваемости которой отмечается в осенне-зимний период года.



А



Б

Рисунок 10 - Микроспория: А - волосистой части головы,
Б - гладкой кожи

M. ferrugineum наиболее контагиозен и вирулентен. Основным источником его является человек. Этот грибок может быть причиной эпидемической вспышки микроспории в детском коллективе. Поражение располагается в пограничной зоне роста волос в виде множественных мелких очагов без четко очерченных границ. Поверхность их гиперемизирована, с умеренным шелушением. Волосы в очаге обломаны частично и на разном уровне. Пеньки волос окружены белой муфтой из спор гриба, часть волос в очаге не поражена. Патологический процесс имеет тенденцию к периферическому росту, в результате образуются крупные очаги полициклических очертаний с валикообразным краем. На открытых участках кожного покрова возникают множественные округлой формы эритемато-сквамозные очаги с валикообразным краем. Нередко очаги имеют вид колец, вписанных друг в друга.

M. canis - наиболее часто встречающийся возбудитель микроспории у детей в настоящее время. Источник - больные коты, кошки, собаки, реже человек. Заражение может происходить и опосредованным путем через предметы, загрязненные патологическим материалом (игрушки, расчески, головные уборы, постель). Взрослые также могут болеть этой инфекцией. На волосистой части головы появляются 1-2 крупных круглых или овальных, четко очерченных очага с гиперемией и муковидным шелушением. Все волосы в очаге обломаны на одном уровне (5-8мм) и выглядят как бы подстриженными. Обломанные волосы белые - из-за муфты из

спор, легко выдергиваются. Под люминесцентной лампой пеньки волос светятся светло-зеленым свечением. На гладкой коже лица, туловища, конечностей появляются округлые воспалительные пятна с четкими границами, с валикообразным краем. Валик состоит из везикул, чешуек, редко - пустул. В центре очагов отмечается отрубевидное шелушение. Очаги увеличиваются в размере за счет периферического роста и слияния с образованием полициклических границ.

Кандидоз - заболевание кожи, придатков кожи, внутренних органов, вызываемое условно-патогенными грибами рода *Candida* (*Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и др.) [86,87]. При микроскопии в кожных, ногтевых чешуйках, соскобах с языка, мазках из влагиалища обнаруживаются скопления почкующихся дрожжевых клеток различных размеров и псевдомицелий. Заболевание распространено повсеместно. Возбудители кандидоза обнаружены в воздухе, почве, на овощах, фруктах, продуктах кондитерского производства. Дрожжеподобные грибы встречаются как сапрофиты на здоровой коже и слизистых оболочках [88]. Заражение детей в период новорожденности происходит, во-первых, в процессе родов от матерей, имевших грибы рода *Candida* во влагиалище, во-вторых, через руки медицинского персонала, матерей, предметы ухода за детьми, инструментарий. Возможен половой путь заражения кандидозом. Факторы риска, способствующие развитию кандидоза [89]: экзогенные причины - микротравмирование кожи и слизистых, длительно не заживающие раневые поверхности, ношение зубных протезов, повышенная влажность, мацерация кожи, гипергидроз; ятрогенные причины - объемные хирургические операции, длительное использование сосудистых катетеров, дренажей, искусственная вентиляция легких, гемодиализ, парентеральное питание, трансплантация органов, тканей; химио- и лучевая терапия; применение антибактериальных препаратов, цитостатиков, глюкокортикостероидных препаратов; рентгено- и радиотерапия; наркомания. Эндогенные причины: иммунодефицитные состояния (первичные, вторичные), возрастные (период новорожденности, старческий возраст), на фоне соматических заболеваний, ВИЧ-инфекции, болезни обмена веществ; эндокрин-

ные заболевания: гипопаратиреоз, гипотиреоз, сахарный диабет, ожирение III степени, гипо- и гиперкортицизм, гиповитаминозы, недостаточность цинка и железа; хронические инфекционные заболевания, опухоли, болезни системы крови, нейтропении, тяжелые дистрофии, дисбактериоз, синдром хронической усталости.

Кандидоз слизистых оболочек. *Candida* наиболее часто образует поверхностные повреждения на слизистой оболочке полости рта и влагалища (90-92).

Кандидозный стоматит - одна из наиболее часто встречаемых форм поверхностного кандидоза. Заболевание полости рта, известное как «молочница», возникает на языке, деснах и слизистой оболочке полости рта, обычно у младенцев и у взрослых с гормональными или иммунологическими проблемами. В продромальный период слизистая приобретает темно-красную окраску, на которой появляются беловатые, точечные налеты, которые, сливаясь, образуют пленки белого, сероватого, реже желтоватого цвета, различной величины и формы. Пленки легко удаляются, обнажая гиперемизированную гладкую слизистую. У ослабленных больных пленки становятся более плотными, приобретают грязноватый оттенок, по удалению их обнажается эрозированная кровоточащая слизистая. Белый налет состоит из десквамированных клеток эпителия, фибрина, остатков пищи, бактерий, дрожжевых почкующихся клеток, псевдомицелия. Кандидозный стоматит часто сочетается с кандидозом языка и кандидозом миндалин, но может быть изолированным (рисунок 11).



Рисунок 11 - Кандидоз языка

Кандидозный баланопостит. На головке полового члена в области венечной борозды и на внутреннем листке крайней плоти возникает гиперемия, легкая отечность и инфильтрация. На пораженных участках роговой слой мацерирован, влажный, покрыт белесоватым налетом, после удаления которого обнажается эрозивная поверхность красного цвета. На головке полового члена, вне очага поражения появляются мелкие, поверхностные эрозии. Иногда краснеет и становится отечным наружное отверстие уретры, хотя симптомов уретрита нет. Очаги поражения на внутреннем листке крайней плоти часто покрываются белесоватым налетом. Крайняя плоть становится инфильтрированной, ригидной, плохо растяжимой, обнажение головки затрудняется. Из препуциального мешка отделяется небольшое количество жидкого экссудата. Поражение сопровождается умеренным зудом и жжением. Для стертых форм баланопостита характерна легкая гиперемия венечной борозды, на фоне которой имеются быстро эпителизирующиеся микроэрозии и скопление белых крошковатых масс, содержащих грибы. В редких случаях возможен кандидозный уретрит.

Кандидозный вульвовагинит. Болезнь влагалища, вагинит, вызывает зуд и жжение во влагалище и является второй наиболее распространенной грибковой инфекцией в Великобритании [92-93]. До 75% женщин имеют, по крайней мере, один эпизод кандидозного вульвовагинита, причем половина из них имеет повторный случай. Это часто связано с беременностью, когда рН влагалища понижается. Частота кандидозов также увеличивается из-за использования контрацептивов на стероидной основе. Для острого вульвовагинита характерно внезапное появление гиперемии, отека слизистой наружных гениталий, сопровождающиеся жжением и зудом, усиливающимися во время и после мочеиспускания. Выделения либо отсутствуют, или имеют вид крошковатых белых, беложелтых масс, плотно прилегающих к слизистой. Воспалительный процесс может переходить на окружающие кожные покровы.

Кандидоз кожи [88,89,92-95]. Кандидоз крупных складок кожи встречается у детей грудного возраста. Первичными элементами является эритематозное пятно и вялые плоские пузырьки и пустулы величиной с булавочную головку. Эти элементы быстро

вскрываются и на их месте образуются эрозии, обладающие быстрым периферическим ростом. В результате слияния образуются крупные эрозии, характерными признаками которых являются: темно-красная окраска с ливидным оттенком и лаковым блеском, умеренная влажность, отчетливые границы и полицикличность очертания, наличие узкой периферической каемки белого тонкого, нависающего над эрозией, мацерированного рогового слоя. Распространение происходит за счет появления новых высыпаний по периферии старых очагов. Из области пахово-бедренных складок и заднего прохода процесс распространяется на кожу внутренней и задней поверхности бедер, половых органов, кожу ягодич. У взрослых в глубине складки роговой слой кожи мацерируется, после сдвигания которого обнажаются эрозии и трещины (рис. 12, А). При хроническом течении в очагах может развиваться инфильтрация.

Кандидоз мелких складок кожи - часто встречающееся поражение у женщин 30-60 лет, у мужчин - как профессиональное заболевание. Начальная стадия - в виде высыпаний мельчайших пузырьков на коже боковых соприкасающихся поверхностей основных фаланг пальцев. Кожа переходной складки становится красной, мацерированной, приобретает белую окраску. Границы поражения четкие. После отторжения мацерированного рогового слоя на пораженном участке возникает эрозия насыщенно красного цвета с гладкой блестящей поверхностью. Эрозия имеет четкие границы, по периферии окружена узким ободком центробежно отслаивающегося рогового слоя. Эрозия редко выходит за пределы основной фаланги или на тыльную поверхность кисти. Чаще эрозия локализуется в 3,4 межпальцевых складках. Возникает ощущение зуда и жжения.

Кандидоз ладоней. Наблюдают две разновидности: 1) обусловленный длительной мацерацией кожи ладоней, после которой появляются поверхностное кольцевидное гирляндобразное шелушение на фоне гиперемии, небольшой отечности и мацерации кожи. Первичными элементами являются мелкие плоские, поверхностные пузырьки, пустулы; 2) у больных кандидозом ногтевых валиков и ногтей поражение ладоней напоминает клиническую

картину ороговелой экземы. Роговой слой ладоней диффузно утолщен и на этом фоне резко выделяется рисунок кожных борозд, приобретающих буроватую окраску. Часто встречается у женщин, занимающихся чисткой овощей.

Кандидоз сосков у кормящих женщин. В области околососкового кружка образуются очажки неправильных очертаний, слегка гиперемированные, покрытые тонкими белесоватыми чешуйками и окруженные узкой каемкой беловатого рогового слоя. Кожа может быть мацерированной и на этом фоне видны точечные эрозии. Иногда близ основания соска образуется трещина с мацерированными краями беловатого цвета.

Кандидоз ногтевых валиков и ногтей. Это часто встречающаяся форма кандидоза. Начинается с поражения ногтевого валика. Задний валик становится отечным, подушкообразно нависает над ногтем (рисунок 12, Б). Кожа гиперемирована, напряжена, утрачивает свой рисунок, становится тонкой и блестящей. Характерно исчезновение ногтевой кожицы (эпонихиума) и появление по краю ногтевого валика шелушения серебристыми чешуйками. При надавливании на область заднего валика иногда выделяется крошковатый гной. В процесс вовлекаются боковые ногтевые валики, возникает пульсирующая боль. Процесс захватывает ногтевую пластинку. Задние и боковые края ногтя становятся мягкими, приобретают буровато-коричневую окраску. Боковые края ногтя отделяются от ногтевого ложа. В результате обострений на ногтевой пластинке образуются поперечные волнообразно чередующиеся борозды. Может быть отторжение ногтевой пластинки (онихомадезис).



А



Б

Рисунок 12 - Формы кандидоза: А - кандидоз стопы,
Б - кандидозная паронихия

1.1.3 Распространение поверхностных микозов

Грибковые инфекции кожи являются одной из актуальных медицинских проблем. Около половины из 400 возбудителей микозов вызывает поражения кожи. Сегодня примерно пятая часть населения планеты (20%) страдает от поверхностных микозов [96,97]. В настоящее время в мире прослеживается тенденция к росту заболеваемости онихомикозом и микозом стоп, возникшая в результате изменения образа жизни (активные занятия спортом, урбанизация населения, посещение бассейнов и саун), а также длительного ношения закрытой обуви. Почти у трети пациентов диагностируют микоз стоп, а 50% больных приходят на консультацию по поводу онихомикоза. Наиболее распространены руброфития и эпидермофития стоп. Причины, способствующие этому, достаточно разнообразны. Это - изменение экологии окружающей среды, стиля жизни, привычек, межличностных отношений, режима питания человека, рост иммунодефицитных состояний, миграция населения и, как следствие, повышение возможности инфицирования [57]. Рост заболеваемости микозом стоп связывают с ухудшением материальных и социальных условий жизни, несоблюдением санитарно-гигиенических условий в быту, увеличением вероятности тесных контактов между людьми, в результате чего достаточно ча-

сто наблюдается внутрисемейное заражение [19]. Инфицирование типично и для случаев пользования обезличенной обувью в общественных местах (боулинги, прокат коньков, лыж, тапочки, спальные мешки и др.). Существенное значение имеет бесконтрольное использование лекарств населением без соблюдения соответствующих схем лечения.

Многочисленные исследования демонстрируют, что микозы кожи и ногтей в общей популяции регистрируются одинаково часто как у мужчин, так и женщин [98,99]. По данным Н.В.Васильевой и соавторов, микозы кожи регистрируют у 44% женщин и у 56% мужчин [100,101]. Однако онихомикоз чаще регистрируют у мужчин [102]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией поверхностные микозы кожи и ногтей выявляют также чаще у мужчин [103]. Микозы кожи и ногтей могут регистрироваться у лиц любого возраста. Так, например, микозы волосистой части головы (микроспория) чаще выявляются у детей. Российскими исследователями установлено, что средний возраст пациентов с микозами кожи составляет $48,3 \pm 6,53$ лет. По данным российских дерматологов, микозы стоп регистрируется у 10 – 20% взрослого населения, при этом мужчины болеют в 2 раза чаще женщин, пожилые люди – чаще, чем молодежь. Следует отметить, что данные проведенного эпидемиологического исследования онихомикоза свидетельствуют о корреляции возраста и частоты возникновения онихомикоза. Например, частота онихомикоза у лиц моложе 19 лет составляет 0,7%, а у пациентов старше 60 лет – 18,2% [100]. У ВИЧ-инфицированных пациентов микозы кожи и ногтей регистрируют у лиц в возрасте от 21 до 40 лет [103]. Распространенность микозов кожи и ногтей также высока у пациентов с сахарным диабетом и с ослабленным иммунитетом лиц.

Поверхностные микозы распространены во всем мире. По оценкам различных авторов, около 25% населения земного шара (или ~ 1,7 млрд) имеют те или иные грибковые поражения кожи и ее придатков [104,105]. Эпидемиологические особенности дерматофитий варьируют в зависимости от географической области [106,107]. Микозы стоп и онихомикозы наиболее распространены в Северном полушарии. В странах Африки, Юго-Восточной Азии, Австралии и Индонезии в основном преобладают микозы

туловища, волосистой части головы и крайне редко регистрируются микоз стоп и онихомикоз [108]. По данным наиболее крупного эпидемиологического исследования «Ахиллес», проводившегося в 1997-1998 годах и охватившего 11 европейских стран, включая Россию, микозы гладкой кожи составляют около 2%, а микозы стоп и онихомикозы (микозы ногтей) - 22% причин обращения к врачу. Около трети пациентов врачей-дерматологов приходят на прием по поводу микозов стоп, а почти половина обращается по поводу онихомикозов. Примерно от 2% до 14% населения США имеет грибковые инфекции ногтей, частота которых увеличивается с возрастом - после 60 лет их частота составляет 25-40% [109]. Почти 1,8 млн. человек в Великобритании страдает грибковыми поражениями ногтей, в Финляндии распространенность онихомикоза составляет 13%, в Италии наиболее частым клиническим вариантом грибкового заболевания кожи является также онихомикоз (39,2% от общего числа дерматофитий), микоз туловища встречается у 22,7% пациентов, микоз стоп – у 20,4% больных, микоз крупных складок – у 8,2%, микоз головы, лица и кистей – у 4,4%, 3,4% и 1,7%, соответственно [110]. Исследование, проведенное в 44 регионах Российской Федерации, установило, что чаще всего регистрируют дерматомикозы (62,5% на 1000 амбулаторных больных), у 20,6% выявлены кератомикозы и у 11,4% обнаружен кандидоз кожи и слизистых оболочек. В структуре дерматомикозов чаще всего регистрируют микоз стоп (32,7%), на втором месте паховая эпидермофития (8,8%), далее микоз туловища (8,6%) и онихомикозы (7,3%), микоз бороды и усов (2,7%), кистей (2,3%) [111]. По данным многоцентрового исследования микозов кожи, проведенного в 14 регионах РФ, микозы стоп регистрировались у 64% пациентов, разноцветный лишай - у 16%, микоз гладкой кожи - 8%, микоз крупных складок кожи - у 7% больных. Эпидемиологическое обследование, проведенное в Японии в 2002 году, установило, что 12,3% амбулаторных больных, посетивших клинику дерматологии, страдают от дерматомикозов [112]. Сочетание нескольких локализаций микозов кожи наблюдали у 5% респондентов [113]. Мировая тенденция роста микозов кожи и ногтей среди населения сформировалась, в том числе, за счет увеличения доли

иммунокомпromетированных лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией [114]. Установлено, что наиболее распространенной клинической формой дерматомикозов у ВИЧ-инфицированных пациентов является онихомикоз (26,5-31%), микоз стоп встречается у 4-10% больных, в единичных случаях регистрируют микоз туловища и крупных складок, отрубевидный лишай. Следует отметить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируются сочетание двух и более микозов кожи и ногтей.

Основными возбудителями грибковых инфекций кожи, волос и ногтей являются дерматофиты. Дерматофиты – основные возбудители в странах с умеренным климатом, дрожжи и недерматомицеты – в тропических регионах [115]. Большинство случаев онихомикоза, микоза крупных складок, туловища и стоп обусловлены грибом *T. rubrum*, который является самым распространенным дерматофитом [116,117]. 90% случаев онихомикоза в Англии и Германии и 66% в Финляндии вызываются *T. rubrum* [115]. В Азии, так же, как и в Европе, основными этиологическими факторами являются *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*, за счет распространенности онихомикоза и микоза стоп [118]. В США этиологическим фактором микоза волосистой части головы в 90% случаев был *T. tonsurans* [119]. *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* были основными возбудителями дерматофитии в Японии [120]. Кроме того, гриб *T. tonsurans*, известный в качестве основного возбудителя стригущего лишая в Европе и Америке, распространился в последнее десятилетие и в Японии. *M. canis* преобладает в странах Центральной и Южной Европы (Австрия, Испания, Италия, Греция) и Бразилии (у 60% респондентов) в результате высокого уровня заболеваемости микозами волосистой части головы [108]. В Российской Федерации основными возбудителями микозов кожи и ногтей являются дерматофиты: *T. rubrum* – 70-95%, *T. mentagrophytes var interdigitale* – от 7 до 34%, *E. floccosum* – лишь 0,5-1,5% [121]. Также возбудителями дерматомикозов могут выступать грибы рода *Candida* и недерматомицетные плесени [122]. Н.В.Васильевой с соавт. установлено, что основными возбудителями микозов кожи являются дерматомицеты. Их выявляют в 67% случаев, *Candida* spp. - в 17%, *Malassezia* spp. - в 16%. Среди дерматомицетов преоб-

ладает *T. rubrum* (68%), *T. mentagraphytes var. interdigitale* составляет 10%, *Microsporum canis* - 8%.

1.2 Подкожные микозы

Возбудители подкожных микозов - сапрофитические грибы, обитающие в почве и на разлагающихся растительных остатках [15-16]. Основными возбудителями подкожных микозов являются грибковые этиологические агенты, такие как *Sporothrix schenckii*, *Cladophialophora carrionii*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala spinifera*, *Wangiella dermatitidis*, *Acremonium* spp., *Conidiobolus coronatus* и *Basidiobolus ranarum* [123]. Характерной чертой глубоких микозов кожи можно считать их слабую контагиозность, длительность течения, торпидность к проводимой терапии, распространение возбудителей этих заболеваний в почве, на растениях как сапрофитов, преимущественно в тропическом климате. Развитие заболеваний возможно только после попадания грибов в подкожные ткани, например, при травмах, поэтому подкожные микозы также известны как болезни имплантации. Поражение в результате подкожных микозов первично локализовано в подкожных тканях, откуда возбудитель может медленно лимфогенно диссеминировать с развитием фунгемий и вовлечением в инфекционный процесс мышечных тканей, костей и суставов. В клинической картине преобладают морфологические элементы типа бугорков, узлов, склонных к распаду с образованием язв [124]. Инфекция обычно ограничивается подкожными тканями и лишь в редких случаях вызывает системное заболевание. Заболевание протекает хронически, характерно образование узлов, отёков и свищей. В группу глубоких микозов кожи входят споротрихоз, хромомикоз, мицетома, феогифомикоз и ряд других микозов. Повсеместное распространение имеет лишь споротрихоз.

Споротрихоз (болезнь Шенка-Берманна) – повсеместно распространенный микоз, вызываемый термофильным диморфным грибом *Sporotrix schenckii*, который обитает на остатках растений, в почве, сфагнуме, на коре деревьев, кустарниках и садовых растениях [125-127]. В последнее время установлено, что данный вид объединяет ряд других близких видов (*S. brasiliensis*, *S. globosa*,

S. mexicana, *S. albicans*, *S. lurei*), участие которых в инфекционном процессе изучается. Возбудитель встречается повсеместно, за исключением полярных регионов, и наиболее распространен в тропиках и субтропиках; эндемичными районами, как правило, считаются Латинская Америка, Южная Африка, Индия и Япония [128-130]. Тропический климат, высокие температуры и влажность способствуют росту этого гриба. Возбудители споротрихоза выявлены у домашних и диких млекопитающих. Известны случаи передачи инфекции от укусов насекомых, при контакте с кошками, птицами, собаками, крысами, рептилиями и лошадьми, а также при обработке рыбы.

Заражение происходит при попадании *S. schenckii* в подкожную клетчатку в результате мелких травм [131]. Реже грибок попадает в организм с вдыхаемым воздухом или при проглатывании инфицированного материала. Инфекция может развиваться в месте внедрения возбудителя (споротрихозный шанкр) (рисунок 13), либо распространяться по лимфатическим сосудам (лимфатический споротрихоз) [132-134]. Споротрихоз проявляется в образовании множественных абсцессов и изъязвлений, поражающих главным образом кожу и подкожную клетчатку, лимфатические узлы, реже - мышцы, легкие, кости и внутренние органы [135].

Наибольший риск заболевания связан с сельским хозяйством, озеленением, сбором ягод, садоводством и плотничеством [134,136]. Это профессиональная болезнь фермеров, садовников и цветоводов. Споротрихоз традиционно известен, как «болезнь обработчиков роз». Частота заболеваний - от 1 до 2 случаев на миллион человек в США; в слаборазвитых странах - может достигать 1:1000.



А



Б

Рисунок 13 - Споротрихоз: А – конидиефоры возбудителя *S. schenckii*, Б - споротрихозный шанкр

Подвержены заболеванию в первую очередь люди с ослабленной иммунной системой [137]. Пациенты, больные СПИДом или имеющие другие причины иммунодефицита, такие как хронический алкоголизм или диабет, а также, получающие иммуносупрессивную терапию, могут быть подвержены риску развития кожных форм споротрихоза.

Диагностика споротрихоза основана на микроскопии, посеве и гистологическом исследовании биопсийного материала. *Sporotrix schenckii* - диморфный гиб, поверхность колонии при 18-20°C - бархатисто-ворсистая или мучнистая. По цвету культуры белые, серовато-желтые или коричневые. Мицелий септированный, ветвистый, диаметр от 1-2 до 6-8 мкм. Конидии мелкие, овальные, располагаются группами по бокам мицелия. Тканевые формы в виде веретенообразных или булавовидных образований и астероидных телец, окруженные распадающимися нейтрофильными лейкоцитами.

Мицетомы (мадуромикоз или «мадурская нога») является хронической гранулематозной инфекцией, вызываемой грибами (эумицетомы) или бактериями (актиномицетомы) [138]. Возбудители мицетомы классифицируются в соответствии с их биологическими характеристиками и особенностями зерен в гнойном отделяемом веществе (цвет, размер, твердость, форма) [139]. Существует, по крайней мере, два десятка видов грибов, вызывающих мицетому во всем мире, но наиболее распространенным (около 70% зарегистрированных случаев) является вид *Madurella mycetomatis*, который формирует черные гранулы [139]. *Scedosporium apiospermum* является причиной примерно 10% всех случаев мицетомы и образует белые зерна в тканях [140]. Другими этиологическими агентами являются *Madurella grisea*, *Acremonium falciforme*, *A. kiliense*, *A. recifei*, *Cylindrocarpon cyanescens*, *C. destructans*, *Exophiala jeanselmei*, *Scytalidium dimidiatum*, *Aspergillus nidulans*, *Neotestudina rosatii*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Pyrenochaeta romeroi* и *Phialophora verrucosa* [141]. Мицетомы обычно наблюдаются у мужчин и женщин в соотношении 5:1 и в возрастной категории - 20-40 лет [142]. Заболевание чаще всего встречается у пастухов, фермеров и других полевых работников [142].

Во всем мире показатели распространенности эумицетомы и

актиномицетомы схожи, но мицетомы являются более распространенным микозом в жарком и влажном климате - в Африке и Азии (особенно в Индии), в то время как актиномицетомы более распространены в Латинской Америке [143,144]. Эумицетомы обычно преобладают в так называемом «мицетомном поясе», который тянется между широтами 15° южной и 30° северной широты и включает Судан, Сомали, Сенегал, Индию, Йемен, Мексику, Венесуэлу, Колумбию и Аргентину [142]. В целом, распространенность мицетом, вызываемых грибами, растет. В частности, *Madurella spp.* и *S. ariospermum* выступают в качестве основных причин мицетом в Латинской Америке [145]. Так, из пролеченных случаев, доля пациентов с мицетомой возросла с 32% в 1989 году до 48% в 2000 году.

Мицетомы являются хронической локализованной деструктивной инфекцией кожи и подкожной клетчатки с вовлечением в ряде случаев подлежащих структур, таких как мышцы и кости. Грибы обитают в почве и на растениях, проникают в кожу в результате первичной травмы кожи грязными ветками, шипами и колючками [146]. Возможна также аэрогенная передача с поражением дыхательных путей. Мицетомы характеризуются тремя отличительными признаками: формированием внутрикожных узелков в месте инокуляции, наличием гнойного отделяемого и формированием свищей, наличием видимых зерен или гранул в гнойном отделяемом (рисунок 14). Инфекция упорно прогрессирует на протяжении многих лет, разрушая глубже лежащие фасции и кости. В 70% случаев процесс затрагивает нижние конечности, особенно стопы, где наблюдаются отеки и деформации. При отсутствии надлежащего лечения заболевание может закончиться ампутацией конечностей [147].



Рисунок 14 - Мицетомы (свищ на стопе)

Диагностика мадуромикоза основана на микроскопии, посевах и гистологическом исследовании биопсийного материала. В гное, биоптате, обработанных раствором КОН, выявляют характерные разноцветные «зерна» (0,5-2 мкм в диаметре), септированные гифы и хламидоспоры грибов.

Хромобластомикоз (хромомикоз) представляет собой хроническое гранулематозное грибковое заболевание кожи, которое развивается в месте предыдущей кожной травмы [148,149]. Несколько видов грибов участвуют в этиологии заболевания, чаще всего *Fonsecaea pedrosoi* и *Cladophialophora carrionii* [150,151]. *F. pedrosoi* встречается во влажных тропических зонах или в помещениях с высокой влажностью в пределах жарких зон, в то время, как *C. carrionii* обычно преобладает в сухих или полупустынных районах. Менее частые возбудители хромомикоза - *P. verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *E. dermatitidis*, *F. monophora*, *E. jeanselmei* и *E. spinifera* [152]. Грибы, вызывающие хромомикоз, встречаются по всему миру в почве и на разлагающихся растительных материалах, включая древесину.

Более 70% случаев хромомикоза возникает у коренных жителей тропических и субтропических климатических зон [153]. Наиболее высокие показатели распространенности хромомикоза наблюдаются в Мадагаскаре, Южной Африке, Габоне, Бразилии и Коста-Рике. Болезнь также фиксировалась в других странах Латинской Америки - Колумбии, Венесуэле, Кубе, Доминиканской Республике и Мексике. Отмечены случаи хромомикоза в США, странах Азии и некоторых европейских странах [154]. Примерно 20% случаев хромомикоза встречаются в умеренном климате, например, в Японии, Канаде, Финляндии, Румынии и Чехии [154-156]. Хромомикоз считается профессиональным заболеванием, возникающим у бедных слоев населения, часто ходящих босиком - сельскохозяйственных рабочих, лесорубов [157]. Хромомикоз редко возникает до подросткового возраста, в основном, в возрастной категории 30-50 лет, у мужчин и женщин в соотношении 5:1.

Заражение хромомикозом происходит при травме кожи. Заболевание характеризуется относительно доброкачественным течением со склонностью к прогрессированию и образованию

гранулематозно-веррукозных высыпаний [158,159]. Для болезни свойственно поражение преимущественно нижних конечностей. Начало заболевания характеризуется наличием нескольких бородавчатых синевато-красных бугорков на месте травмы. Их число со временем возрастает, болезнь прогрессирует и распространяется на соседние участки кожи и вглубь мягких тканей, появляются плотные малоблезненные узлы в дерме и подкожно-жировой клетчатке. После их вскрытия образуется язва с папилломатозным дном (папилломатозно-язвенная стадия). Без лечения она разрастается в образование, напоминающее цветную капусту, приводя к закупорке лимфатических сосудов и отеку нижней конечности по типу слоновости (рисунок 15).

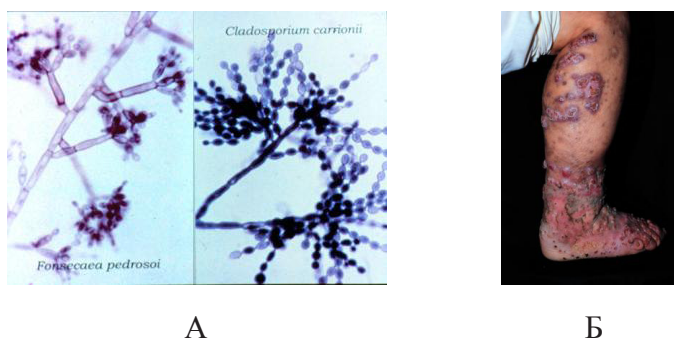


Рисунок 15 - Хромомикоз: А – конидиофоры возбудителей *Fonsecaea pedrosoi* и *Cladophialophora carrionii*,
Б - хроническая форма, приведшая к слоновости

Процесс чаще всего локализуется в области ягодиц, пояснице, задней поверхности бедер, коленных суставов, голени, стоп, кистей, плеч, на лице и шее, передней брюшной стенке. В некоторых случаях хромобластомикоз распространяется из первичных очагов на другие участки тела по лимфатическим или кровеносным сосудам, вследствие чего, возможно поражение печени, легких, тканей мозга [160].

Феогифомикоз (феомикотическая киста) вызывается множеством демациевых (коричнево-пигментированных) грибов, образующих в тканях гифы (мицелий). Демациевыми грибами, вызывающими феогифомикоз, являются представители родов *Exophiala*,

Pbialaphora, *Wangielta*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Cladophialaphora*, *Phaeoatmelhnyccs*, *Altemaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Phoma* [161]. Демациевые грибы обитают на гниющих растениях и древесине. Наиболее часто возбудителями феогифомикоза являются *E. jeanselmei*, *E. moniliae*, *E. spinifera*, *Phialophora* (*Phaeoacremonium*) spp., *Bipolaris* spp., *Exophiala* (*Wangiella*) *dermatitidis*, реже *Veronaea botryose*, *Exserohilum rostratum*, *Colletotrichum crassipes*, *Phoma cava* [162,163]. Считается, что *Exophiala jeanselmei* является основным этиологическим агентом подкожного феогифомикоза из-за широкого распространения в природе. *Cladophialaphora bantiana* - этиологический агент системного феогифомикоза с повреждением головного мозга. Инфекции происходят спорадически, часто у пожилых мужчин, которые работают в качестве фермеров, плотников, либо у представителей других профессий, работающих с растительными материалами [164]. Большинство инфекций феогифомикоза наблюдаются у иммунокомпетентных лиц, но с ростом числа лиц с иммунодефицитом, инфекции все чаще регистрируются при трансплантации стволовых клеток [165].

Феогифомикоз развивается после попадания демациевых грибов в микроповреждения кожи конечностей. Образуется безболезненная осумкованная масса, которая некротизируется, и развивается подкожный абсцесс. В тканях обнаруживают коричневые дрожжеподобные клетки, псевдогифы и гифы. Эти грибы могут вызывать оппортунистические инфекции, в том числе синусит (например, виды *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Curvularia*, *Altemaria*) у больных хроническим аллергическим ринитом или иммуносупрессией, и абсцесс мозга при иммунодефицитах после ингаляции конидий [166,167]. Чаще поражения мозга вызывает нейротропный гриб *S. bantiana*. При работе с этим грибом необходимо соблюдать особую осторожность.

Феогифомикозы регистрируются повсеместно. Больные - обычно взрослые, и приблизительно половина их иммунологически скомпрометирована такими основными заболеваниями как сахарный диабет, туберкулез, лепра и лейкоз. Некоторые больные имеют локальную иммуносупрессию, вследствие длительного

применения местных кортикостероидов. Поражения могут возникать почти в любой части тела, но обычно на местах, подверженных внешним воздействиям, особенно на руках и ногах [168] (рисунок 16). Инфекционный агент может попадать через раны, сделанные загрязненными растительными материалами. Наиболее обычные и типичные поражения - кожные или подкожные кисты, или абсцессы. Первичное повреждение начинается как один единственный, дискретный, бессимптомный маленький узелок. Он пальпируется под гладкой и слегка поднятой кожей. Узелок постепенно развивается в инкапсулированный, флюктуирующий абсцесс с жидким содержимым. На поверхности эпидермиса формируется свищевой ход или язва [169]. Иногда может появляться гранулематозная, слегка приподнятая бляшка, когда основной очаг инфекции находится в эпидермисе и дерме (рисунок 16). Вовлечение лимфатических узлов и диссеминация довольно редки. Однако в отдельных случаях инфекция при феогифомикозе может вовлекать центральную нервную систему или другие внутренние органы, например, печень, легкие или поджелудочную железу. Это может проявляться как гематогенный метастаз из очагов на коже, под кожей или без видимых повреждений.



Рисунок 16 - Феогифомикоз (возбудитель *Exophiala jeanselmei*)

При диагностике феогифомикоза в соскобах кожи, биоптатах тканей или мокроте, обработанных 10% раствором КОН, выявляются коричневые септированные гифы. Для диагностики делают посевы на питательные среды типа Сабуро - декстрозный агар, где

вырастают черные колонии.

Энтомофторомикоз (подкожный зигомикоз) – хроническое поражение кожи, которое вызывается представителями порядка *Entomophthorales*, основными возбудителями являются *Basidiobolus ranarum* (*B. haptosporus*) и *Conidiobolus coronatus* [170-172]. *Basidiobolus* spp. обитают на гниющих растениях, часто паразитируют на насекомых, мокрицах и экскрементах многих животных; некоторые разновидности имеют очень мощные протеолитические ферментные системы. *Conidiobolus* spp. обнаруживаются в почве и растительном детрите, особенно в теплых и влажных климатических условиях.

Виды энтомофторовых грибов распространены по всему миру, но являются эндемичными в тропических районах, при этом большинство инфекций наблюдаются в странах, расположенных между 15° северной и 15° южной широты [170-172]. Большинство случаев энтомофторомикоза в Латинской Америке было зарегистрировано в Бразилии, но инфекции также описаны в Коста-Рике, Колумбии и Пуэрто-Рико.

Инфекции, вызванные энтомофторовыми грибами, обычно наблюдаются у иммунокомпетентных лиц, в отличие от редких случаев подкожных инфекций, вызванных видами порядка *Mucorales*, которые часто возникают у лиц с иммунодефицитом [173]. Инфекции, вызываемые *C. coronatus*, обычно возникают у мужчин, занятых в сельском хозяйстве, в соотношении 8:1 инфицированных мужчин и женщин [174]. Базидиоболомикоз, как правило, возникает у детей в возрасте до 10 лет и чаще встречается у мальчиков.

Инфекции, вызванные *B. ranarum*, обычно представлены как хронические, безболезненные подкожные уплотнения и упоминаются под различными названиями, например, базидиолоболомикоз [174]. Инфекции, вызываемые *C. coronatus*, протекают как хронические гранулематозные поражения слизистой оболочки носа, часто распространяясь на смежную кожу лица и также имеют различные наименования, например, конидиоболомикоз (*conidiobolomycosis*) или риноэнтомофторомикоз (*rhinoentomophthoromycosis*) [175].

Лобомикоз (болезнь Лобо, амазонский бластомикоз) – кожное и подкожное хроническое гранулематозное заболевание, возника-

ющее в результате заражения грибом *Loboa loboï* (*Lacazia loboï*) [175,176]. Культивировать возбудитель *in vitro* не удастся, поэтому его таксономическое положение не определено. Впервые сообщения о возникновении этого микоза были связаны с заболеванием людей, живущих на территории Центральной и Южной Америки, особенно в Бразилии в районе реки Амазонки [177-179]. Почти все случаи лобомикоза были зарегистрированы в Латинской Америке, но единичные случаи были также замечены в Европе, Соединенных Штатах и Канаде, как правило, у лиц с историей поездки в Латинскую Америку или контакта с дельфинами. Лобомикоз обычно встречается у мужчин в возрасте 21-40 лет - фермеров, шахтеров, охотников, рыбаков. Факторы риска: пребывание в эндемичном регионе, контакт с водой рек.

Заболевание развивается у иммунокомпетентных людей. Заражение происходит в результате травматической имплантации возбудителя. Наиболее часто поражаются кожа и подкожная клетчатка нижних и верхних конечностей, ягодиц, лица и ушных раковин, реже - туловища.

Заболевание развивается очень медленно, формируются келлоидные, веррукозные или узелковые очаги, иногда покрытые коркой. Очаги поражения обычно безболезненные, постепенно увеличиваются и могут изъязвляться [180-181]. Поражение внутренних органов для данной инфекции не характерно.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очагов поражения. Округлые или овоидные дрожжевые клетки возбудителя диаметром около 10 мкм обнаруживают в большом количестве внутри гигантских многоядерных клеток и макрофагов. Характерно формирование коротких цепочек, обычно состоящих из 4-7 клеток возбудителя.

1.3 Эндемические глубокие микозы

Некоторые из возбудителей эндемических глубоких или системных микозов относят к числу наиболее опасных (возбудители *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*) ввиду их высокой контагиозности [182,183]. Возбудители эндемических глубоких

микозов обычно обнаруживаются в почве. Входные ворота инфекции при разных микозах различны. Эндемические микозы развиваются после вдыхания спор возбудителя. Все эти микозы вызываются первичными патогенами, имеют аналогичный патогенез и одинаковый ингаляторный тип заражения. Кожные проявления вторичны по отношению к лимфатическому и гематогенному способу распространения возбудителей эндемических микозов в организме.

Эндемические глубокие микозы распространены в определенных географических районах мира. Это преимущественно тропические и субтропические регионы, где не бывает суровой зимы, а споры микроскопических грибов, в основном находящиеся в почве, имеют специфический цикл развития. Кокцидиоидомикоз распространен в полупустынных районах, гистоплазмоз и паракокцидиоидомикоз - в тропических регионах, а бластомикоз - в странах с умеренным климатом. Эндемические микозы в основном распространены на американском континенте и в некоторых тропических регионах мира (Центральной и Восточной Африке). Эти микозы являются исключительно редкими в Европе. В большинстве случаев в европейских странах эндемические микозы описываются у туристов при посещении эндемичных районов, рабочих, археологов, спелеологов и иммигрантов. Тем не менее, сообщается о некоторых автохтонных случаях гистоплазмоза (возбудитель - грибок *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*) в европейских странах, таких как Италия и Германия [183].

Эндемические микозы являются инфекциями, которые влияют на весь организм. Эти системные микозы, вызываемые первичными патогенами, как правило, возникают при вдыхании спор вирулентных грибов, обитающих в почве или связанных с ней субстратах, поэтому болезнь начинается, прежде всего, в легких и может распространиться на другие системы органов [184-186]. Наиболее распространенными являются бластомикоз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз и гистоплазмоз. Возбудители эндемических микозов являются термофильными диморфными микроорганизмами с 2 формами существования: дрожжевой паразитической и мицелиальной сапротрофной. Переход из мицелиальной в дрожжевую

фазу, как правило, связан с изменением температуры окружающей среды от 25°C до 37°C.

Эти инфекции, в основном гистоплазмоз, и их соответствующие кожные проявления, являются серьезным осложнением у лиц с тяжелым иммунодефицитом, включая СПИД [187-189]. Учитывая массовую заболеваемость данными грибковыми инфекциями, эндемические микозы можно назвать особо опасными, хотя они и не всегда вызывают летальный исход [190]. Еще одна опасная сторона этих возбудителей – потенциальная возможность использования в качестве бактериологического оружия.

Бластомикоз (североамериканский бластомикоз, болезнь Джилкрайста) вызывается диморфным грибом *Blastomyces dermatitidis* (*Ascomycota*), который является сапротрофом разлагающихся древесных материалов в почве [191,192]. Заболевание эндемично для юго-востока и центральной части юга США, территорий, расположенных вдоль рек Миссисипи и Огайо, sporadически для Туниса [193,194]. Отдельные случаи бластомикоза были зарегистрированы в других областях, в том числе на Гавайях, в Израиле, Индии, Африке, Центральной и Южной Америке. В результате мониторинговых исследований отмечено, что заболеваемость этой инфекцией в 10 разных странах колеблется от 5,1 до 41,9 случаев на 100 000 человек [195]. Диморфизм *B. dermatitidis* зависит от температуры среды обитания, превращение нитевидного роста гиф в дрожжеподобный рост происходит при температуре 37°C. Вспышки заболевания связаны с профессиональной или рекреационной деятельностью вокруг ручьев и рек и на влажных почвах, содержащих органические остатки и гниющую древесину. Считается, что влажная почва, обогащенная гниющими растениями, в этих областях стимулирует рост возбудителя бластомикоза.

Бластомикоз является довольно редким заболеванием, им, в среднем, заражаются примерно 4 человека на 100 000. Причем, в шесть раз чаще бластомикоз встречается у мужчин, чем у женщин, и имеет тенденцию к более частому заражению детей и лиц в 30-50-летней возрастной группе. Люди с ослабленным иммунитетом, имеющие сахарный диабет или принимающие препараты, которые подавляют иммунную систему, более склонны к разви-

тию бластомикоза [196]. Хотя больные СПИДом также относятся к группе риска из-за ослабленной иммунной системы, бластомикоз не является грибковой инфекцией, связанной со СПИДом.

Конидии микромицета попадают в организм человека ингаляционным путем и прорастают в виде дрожжей в легких [197]. В течение 30-45 дней развивается острое легочное заболевание, известное как первичный легочной бластомикоз, симптомы которого неотличимы от бактериальной пневмонии [198,199]. Болезнь не передается от одного человека к другому. На ранних стадиях симптомы могут включать сухой кашель, лихорадку, потливость, усталость и общее ощущение плохого самочувствия. В 25% случаев бластомикоза страдают только легкие. В 35% случаев заболевание затрагивает как легкие, так и кожу. На коже постепенно формируются мелкие, белые, покрытые коркой пузырьки, наполненные гноем (рисунок 17). Волдыри лопаются, создавая абсцессы, которые не заживают. Примерно в 19% случаев бластомикоза образование инфицированных язв кожи происходит без инфекции в легких. Остальные, примерно 20% инфицированного населения имеют бластомикоз, который распространяется по другим системам организма: опорно-двигательной и центральной нервной системам [200]. Печень, селезенка, лимфатические узлы, сердце, надпочечники и пищеварительная система также могут быть инфицированы. В среднем каждый год в США фиксируется от 30 до 60 смертей из-за бластомикоза [201].



Рисунок 17 - Северо-американский бластомикоз

Диагностика бластомикоза основана на микроскопии и посеве патологического материала, гистологическом исследовании биоптатов, а также определении антител к *Blastomyces dermatitidis* в сыворотке крови методом иммунодиффузии. Возбудителю свойственен диморфизм. При 24°C вырастают серовато-белые, рыхлые, бархатисто-пушистые колонии, мицелий септированный, конидиофоры короткие, конидии округлые, 3-5 мкм в диаметре. В срезах тканей *Blastomyces dermatitidis* определяется в виде дрожжевых клеток с двухконтурной оболочкой, размером 8-22 мкм.

Паракокцидиоидомикоз (южноамериканский бластомикоз) встречается у лиц, проживающих на южноамериканском континенте [202]. Этиологический агент *Paracoccidioides brasiliensis* – диморфный грибок, который при температуре ниже 30 градусов образует мицелий, а в тканях и на средах при температуре 37°C – округлые клетки с почками. Заболевание эндемично для Латинской и Южной Америки, чаще встречается в сельской местности [203,204]. Уровень инфицированности в эндемических зонах по данным кожного тестирования может достигать 60%. Заболевание обычно выявляется у лиц в возрасте от 30 до 50 лет, чаще - у сельскохозяйственных работников, проживающих в эндемических областях [205]. Паракокцидиоидоз не передается от человека к человеку, протекает как подострая или хроническая прогрессирующая инфекция с развитием множественных гранулем различной локализации [206,207]. Первична легочная инфекция, которая распространяется на слизистую оболочку полости рта, придаточные пазухи, иногда в органы желудочно-кишечного тракта (рисунок 18). При диссеминации отмечаются нодозные или язвенные поражения тонкой и толстой кишки (до 28%), специфические гранулемы в печени (до 37%), перианальные поражения.

В диагностике паракокцидиоидоза используют микроскопию и посев материала из гранулематозных поражений, определение антител к *Paracoccidioides brasiliensis* в сыворотке крови методом фиксации комплемента или иммуноферментным анализом.



Рисунок 18 - Южно-американский бластомикоз

Кокцидиоидомикоз («лихорадка долины», «ревматизм пустынь», «калифорнийская болезнь») вызывается термофильными диморфными видами грибов рода *Coccidioides*, которые обитают в норах грызунов, в щелочной почве теплых и сухих районов с высокими летними температурами [208]. Существуют только два вида этого рода: *Coccidioides immitis* и *C. posadasii*, которые сосуществуют в пустынях на юго-западе США и Мексики. Область распространения *C. immitis* географически ограничена долиной области Сан-Хоакин Калифорнии, эндемический район обитания *C. posadasii* также находится в Южной Америке [209,210].

Инфицирование грибами происходит в результате вдыхания сухих артроспор *Coccidioides*, которые в большом количестве поднимаются в воздух после бурь, землетрясений и земляных работ. Кокцидиоидомикоз изначально вызывает инфекцию легких [211,212]. Специфическая острая респираторная инфекция быстро разрешается, но в отдельных случаях переходит в хроническую форму. В этом случае инфекция может распространиться на кожу, в опорно-двигательный аппарат, лимфатические узлы, надпочечники и центральную нервную систему [213-215]. Каждый год в США, Центральной и Южной Америке фиксируется около 25 000 случаев кокцидиоидомикоза [216,217]. Заболевание вызывает от 50 до 100 смертей в год в Северной, Центральной и Южной Америке.

Диагностируют кокцидиоидоз, используя микроскопию и посев материала из очагов поражения, гистологическое исследование биопсийного материала. Большое диагностическое значение имеет определение IgM к *Coccidioides immitis* в сыворотке крови мето-

дом латекс-агглютинации, преципитации или иммунодиффузии, а также определение IgG к *Coccidioides immitis* в сыворотке крови методом фиксации комплемента или иммунодиффузии. Гриб *Coccidioides immitis* обладает диморфизмом, т.е. в культурах растет и в виде мицелия, и дрожжевой формы. В тканях характерно обнаружение сферул от 20 до 120 мкм в диаметре, содержащих эндоспоры. При культивировании типичны два типа культур – мицелиальный (при 28°C) и дрожжеподобный типы (при 37°C). Мицелиальные колонии плоские, вначале - бархатисто-пушистые, позже - мучнистые, серовато-белого цвета, с желтовато-коричневой обратной стороной. Поверхность колонии всегда концентрически исчерчена. При микроскопии наблюдается септированный ветвящийся мицелий 2-4 мкм в диаметре, многочисленные прямоугольные артроспоры 3-4 мкм в диаметре. Дрожжеподобные колонии кожистые, складчатые, воздушный мицелий отсутствует.

Гистоплазмоз (болезнь Дарлинга, ретикулоэндотелиальный цитомикоз, «болезнь долины реки Огайо»). Существует в двух формах, обе из которых вызваны вариантами диморфных грибов *Histoplasma capsulatum* [218]. Гистоплазмоз является эндемическим в Теннесси, Огайо, Миссисипи (речных бассейнах в США), где он вызывает около 50 смертей в год [219,220]. В США этому заболеванию придают большое значение, так как примерно 40 миллионов американцев инфицированы возбудителем гистоплазмоза, а предполагаемое количество острых случаев данного микоза в США оценивается в 200 000 ежегодно. Кожные тесты с антигеном гриба *Hystoplasma capsulatum* положительны в эндемических областях США более чем у 80% местных жителей в возрасте старше 16 лет. Естественная среда обитания *Histoplasma* - почва, загрязненная пометом птиц или летучих мышей. Грибковый патоген имеет распространение во всем мире, хотя заболевание, в основном, фиксируется в тропических районах. Большинство случаев инфекции протекает бессимптомно или очень легко, и потому диагноз часто вообще не устанавливается [221,222].

Наиболее распространенным является заболевание легких, известное как североамериканский гистоплазмоз, вызванный *Histoplasma capsulatum var.capsulatum* [223]. Другая форма была

названа африканским гистоплазмозом, вызываемым *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, и обычно это заболевание кожи и опорно-двигательного аппарата (рисунок 19).



Рисунок 19 - Гистоплазмоз

Histoplasma (*Ascomycota*) проявляет термический диморфизм (растет при 25°C, как нитчатая форма, при температуре 37°C – как дрожжевая форма). Телеоморфа гриба названа *Ajellomyces capsulatus*. Хронические случаи могут сопровождаться диссеминацией и образованием специфических хронических язвенных поражений слизистой оболочки полости рта и глотки [224]. Гастроинтестинальный гистоплазмоз может развиваться в любом отделе пищеварительного тракта от пищевода до толстой кишки. Поражения желудка клинически и эндоскопически напоминают карциному, в то время как поражения толстой кишки могут выглядеть как аденокарцинома или неспецифический язвенный колит. Макроскопически чаще наблюдают единичные поражения слизистой оболочки в виде очагов уплотнения, нередко с кровотечением или перфорацией, реже - с обструкцией. Поражение печени встречается при диссеминированном гистоплазмозе, а в хронических случаях может быть единственным проявлением заболевания.

Диагностика гистоплазмоза основана на микроскопии, посевах и гистологическом исследовании биопсийного материала из очагов поражения, а также определении антител *Histoplasma capsulatum* методом иммунодиффузии или фиксации комплемента. Возбуди-

тель в срезах ткани обнаруживают в виде округлых клеток от 1 до 5 мкм, гриб окрашивается при проведении ШИК-реакции, но лучше всего - при серебрении по Гомори-Грокотту. Характерным является внутриклеточное расположение возбудителя в макрофагах, гигантских клетках и клетках ретикуло-эндотелиальной системы селезенки, печени, лимфатических узлов. При 25-30°C возбудитель гистоплазмоза растет в виде серовато-белых бархатистых колоний, по мере старения они становятся хлопковидными, серовато-коричневыми с темной подкладкой. Мицелий септированный, ветвистый, 2-3 мкм в поперечнике.

1.4 Оппортунистические глубокие микозы

Статистика здравоохранения указывает на тот факт, что смертность от оппортунистических грибковых заболеваний неуклонно растет с 1980 года на фоне снижения летальных исходов от всех других инфекционных агентов. Есть целый ряд идентифицируемых причин. Прежде всего, это объясняется улучшением диагностики грибковых заболеваний, благодаря развитию молекулярных методов, которые помогают быстро установить грибковое заболевание. Во-вторых, повышение доступности международных поездок привлекает больше людей в тропики и тропические регионы, в которых обитают разнообразные грибковые патогены. В-третьих, и, прежде всего, имеет место увеличение числа пациентов с ослабленным иммунитетом [24,25]. Лекарственная терапия, используемая для управления иммунной системой при трансплантации и для больных раком, имеет побочное действие, связанное с ослаблением защитных сил организма против возбудителей грибковых инфекций; заболевание СПИДом также вызывает ослабление иммунной защиты против грибов [225]. Вполне вероятно, что большинство смертельных исходов, обусловленных СПИДом, в конечном счете, происходит из-за развития грибковых заболеваний [2,226]. Наиболее часто от пациентов с ослабленным иммунитетом выделяют диплоидные дрожжи рода *Candida* и сапротрофные виды грибов *Aspergillus* и *Zygomycetes* [26]. Грибы, чаще всего вызывающие микозы у онкологических больных, можно разделить на две основ-

ные группы: дрожжеподобные - *Candida* spp., *Cryptococcus* spp.; мицелиальные - *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. [227].

Возбудители оппортунистических *глубоких микозов* обычно обнаруживаются в почве, либо являются составной частью нормальной микрофлоры организма хозяина. Оппортунистические микозы развиваются после непосредственного попадания спор или мицелиальных фрагментов в кожную рану, а также ингаляционным путем и являются следствием ослабления защитных сил организма [228]. Глубокие микозы могут поражать любую часть организма, их возбудителями являются виды, ранее рассматриваемые как непатогенные, а теперь признанные условно-патогенными. Эти инфекции, с симптомами, начинающимися от простого повышения температуры и быстро переходящими в тяжелую лихорадку, заканчиваются септическим шоком. Оппортунистические глубокие микозы распространены у пациентов с иммунодефицитными состояниями и часто являются причиной повышенного уровня смертности [229].

К оппортунистическим (условно-патогенным) микозам относятся кандидомикоз, аспергиллез, зигомикоз (мукомикоз), криптококкоз, фузариоз [230]. Одни оппортунистические грибковые заболевания являются острыми и тяжелыми (криптококковый менингит, грибковые инфекции глаз, кератит), другие - хроническими (хронический аспергиллез легких). Инвазивные грибковые инфекции довольно часто встречаются во внутрибольничных условиях. Более того, очень вероятно, что внутрибольничные грибковые инфекции будут продолжать возрастать в частоте в будущие десятилетия, потому что частота факторов риска этих инфекций растет. Преобладающие внутрибольничные грибковые патогены включают *Candida* spp., *Aspergillus* spp., виды рода *Mucorales*, *Fusarium* spp. и другие плесневые грибы, включая *Scedosporium* spp. [231,232]. Эти инфекции трудны в диагностике и являются причиной высокой заболеваемости и смертности, несмотря на антифунгальную терапию. Раннее начало эффективной антифунгальной терапии и обратимость подлежащих нарушений иммунитета остаётся краеугольным камнем терапии внутрибольничных грибковых инфекций.

В течение нескольких последних десятилетий частота случаев внутрибольничных грибковых инфекций (т.е. инвазивных грибковых инфекций в условиях интенсивной терапии) драматически возрастает [216]. Именно инвазивные грибковые заболевания вызывают большую тревогу во всем мире, так как они характеризуются высоким уровнем смертности, из-за них умирает около полутора миллионов человек каждый год. В самом деле, многие люди погибают в большей степени от топ-10 инвазивных грибковых заболеваний, чем от туберкулеза или малярии. Более чем 90% всех случаев смертельных исходов, связанных с грибковыми инфекциями, являются результатом действия возбудителей, которые относятся к одному из трех родов: *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*. Тем не менее, эпидемиологические данные для грибковых инфекций, как известно, бедны, потому что они часто неправильно диагностируются. Во всем мире более 300 миллионов человек имеют оппортунистические грибковые инфекции и 25 млн. имеют высокий риск смерти или потери зрения [216]. Обобщенные данные по летальности жизнеугрожающих грибковых инфекций приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Уровень летальности и смертности при жизнеугрожающих грибковых инфекциях

Грибковая инфекция	Летальность	Смертность (в год)
Криптококковый менингит	15-20% в США; более 50% в развивающихся странах	600 000
Инвазивный аспергиллез	~ 50% в развитых странах мира при лечении	>100 000
Кандидемия кровотока	~ 40% при лечении	>120 000
Хронический легочной аспергиллез	~ 15% в развитых странах мира	>450 000
Тяжелая астма с грибковой сенсibilизацией (SAFS)	<1%	~ 100 000
Всего		> 1.350.000 (данные значительно занижены)

Иммунная система здоровых людей имеет эффективные механизмы для предотвращения грибковых инфекций, и текущая заболеваемость инвазивными инфекциями в значительной степени является результатом эскалации в течение последних нескольких десятилетий иммуносупрессивных инфекций, таких как ВИЧ/СПИД. Факторы, предрасполагающие к росту числа инвазивных грибковых инфекций, включают старение населения в странах с передовыми медицинскими технологиями, в результате чего отмечено увеличение частоты случаев рака. Интенсивная терапия рака, а также увеличение частоты трансплантации органов и гемопоэтических стволовых клеток и, связанное с трансплантационными технологиями применение иммунодепрессантов, приводит к возрастанию числа лиц с иммунодефицитными состояниями. Эти демографические направления, как предполагают, будут сохраняться в последующие десятилетия, предвещая продолжение роста случаев инвазивных грибковых инфекций во внутрибольничных условиях.

Относительная частота, с которой грибы являются причиной внутрибольничных инфекций, обратно пропорционально связана с интенсивностью иммуносупрессии, необходимой для склонности к ним [24,225]. Например, сравнительно минимальная иммуносупрессия необходима для склонности к инвазивному кандидозу, и грибы *Candida* - явно наиболее частая причина внутрибольничных грибковых инфекций. Грибы рода *Aspergillus* - вторая по частоте причина внутрибольничных микозов, и аспергиллёз имеет тенденцию развиваться у пациентов со средним уровнем иммуносупрессии. И наконец, микроорганизмы, такие как *Mucorales*, *Fusarium* и другие плесневые грибы (*Scedosporium*) встречаются исключительно у более тяжело иммунокомпрометированных лиц и у пациентов, которые скомпрометированы длительным периодом времени.

Инвазивный кандидоз - инфекция, вызываемая *Candida* spp. *Candida* занимает 6 место в ряду лидирующих нозокомиальных патогенов в США, вызывая до 86% всех грибковых инфекций [23]. Данные Национальной службы внутрибольничных инфекций показывают, что виды *Candida* являются четвёртой по частоте причиной внутрибольничного сепсиса. Однако более недавние исследования обнаружили, что *Candida* spp. сейчас третий по частоте

встречаемости возбудитель, выделенный из кровотока, и только *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* превосходят эти грибы по данному критерию [233].

В настоящее время насчитывается более 160 видов *Candida*, из которых не более двух десятков видов регистрируются как возбудители инфекций у человека [23]. Род *Candida* относится к микробам-оппортунистам. Они обычно слабо вирулентны и не способны вызывать микозы у пациентов без нарушения защитных барьерных функций организма. 15-20 лет назад вид *Candida albicans* был причиной более 60% нозокомиальных грибковых инфекций, но в последние годы все чаще при кандидозах стали выделяться так называемые *Candida non-albicans* - то есть прочие виды рода *Candida* [88]. В основном примерно 95–97% всех инвазивных кандидозов вызываются 5 видами: *C. albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* и *Candida krusei*, у лиц с иммунодефицитом их пропорция составляет более 50%, при «относительно нормальном» иммунитете - 15%.

Виды *Candida* обладают способностью колонизировать любую поверхность человеческого тела и растут, не вызывая заболевания, когда защитные силы организма не дают развиваться инфекции. *Candida albicans* является компонентом нормальной микрофлоры в человеческом организме и сосуществует в экологическом равновесии с другими микробами. Однако, стероидное или иммуносупрессивное медикаментозное лечение, и особенно использование антибактериальных антибиотиков, может уменьшить наличие групп нормальной микрофлоры и, следовательно, увеличивать возможности для *Candida*. В самом деле, снижение бактериальных популяций, обитающих в кишечнике, увеличивает возможность появления кандидоза, так как коренные бактерии подавляют адгезию *C. albicans*, а адгезия к поверхности эпителиальных клеток является важным аспектом патогенности этого грибка.

В развитии кандидозов немаловажную роль играет предшествующая колонизация слизистых оболочек. Слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного и мочевыводящего трактов онкологических больных, колонизированные грибами, в условиях значительного количества факторов риска могут стать источником

диссеминации грибов [234,235]. К сожалению, дифференциальный диагноз между колонизацией и кандидозом провести трудно.

Хотя грибы рода *Candida* являются составной частью нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы человека, они способны вызывать глубинные или системные инфекции [92,236,237]. Эти серьезные грибковые инфекции, как правило, указывают на ослабленную иммунную систему организма, и могут возникнуть в результате поверхностной инфекции кожи, которая вторгается в глубокие ткани, и в конечном итоге в поток крови (кандидемия кровотока). После того, как грибок начинает циркулировать по всему телу, он имеет потенциал, чтобы достичь жизненно важных органов, таких как мозг, сердце и почки [238]. Эти типы грибковых инфекций могут быть смертельными и требуют своевременной диагностики и адекватного усиленного лечения для того, чтобы добиться благоприятного исхода [239].

Виды *Candida* обитают в кишечнике приблизительно у 70% здоровых взрослых [240,241]. Тем не менее, высокий уровень колонизации *Candida* желудочно-кишечного тракта может быть актуальной проблемой [242], тем более, что это связано с некоторыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта (например, синдром раздраженного кишечника) и аллергическими реакциями [240,241]. Кишечная колонизация видами *Candida* также может привести к поверхностному и системному кандидозу, если защитные механизмы хозяина (например, слизистая оболочка, иммунная система, микрофлора кишечника) не являются стабильными [241]. Штаммы *Candida* могут стать более опасными, если их генетические свойства изменены таким образом, что грибок становится способен образовывать биопленки, разрушать ткани и преодолевать защитные силы иммунной системы [240,241].

Кандидоз - это в основном эндогенная инфекция, но грибы рода *Candida* в определенных условиях могут передаваться от больного к больному. Различают поверхностные и глубокие кандидозы. К поверхностным относятся кандидозы видимых слизистых оболочек, кожи и ее придатков: кандидоз кожи, ротоглотки, кандидозный вульвовагинит, эзофагит [234]. При поверхностном кандидозе возбудитель, как правило, не проникает глубже базального

слоя эпителия. Однако, у онкологических больных поверхностный кандидоз может быть источником диссеминированного кандидоза. Термин «глубокий (висцеральный) кандидоз» объединяет инфекции, при которых происходит поражение внутренних органов различными путями [236,237] (рис. 20). К диссеминированному кандидозу относят те формы кандидоза внутренних органов, кожи и слизистых оболочек, которые развились в результате проникновения возбудителя в кровь, то есть поражение органов и тканей происходит гематогенным путем [238,243].

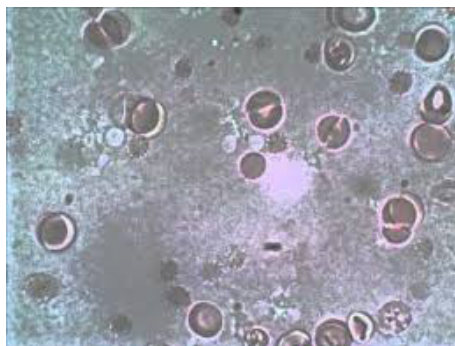


Рисунок 20 - Кандидоз легких

Главной формой иммуносупрессии, которая предрасполагает к развитию диссеминированного кандидоза, является дефект врожденной фагоцитарной активности [234]. Нейтропения увеличивает риск и смертность от диссеминированного кандидоза. Глюкокортикоиды, обладающие супрессивным действием на фагоцитарную функцию, также увеличивают риск развития диссеминированного кандидоза. Подобным же образом и сахарный диабет явно способствует росту числа случаев кандидоза кожи и слизистых оболочек, а также и диссеминированного кандидоза. Пациенты с последней стадией СПИДа имеют весьма высокий риск развития кандидоза кожи и слизистых. Однако ВИЧ-инфекция не является независимым фактором риска диссеминированного кандидоза. Рост числа случаев диссеминированного кандидоза у пациентов, зараженных ВИЧ, приписывают к увеличению обычных факторов риска кандидемии, включая использование центральных катетеров, приме-

нение антибиотиков широкого спектра действия, госпитализацию в отделения интенсивной терапии, парентральное питание и нейтропению. У ВИЧ-инфицированных без традиционных факторов риска диссеминированного кандидоза риск развития диссеминированного кандидоза не возрастает.

Candida обычно описывается как диморфный грибок, многие исследователи определяют его как плеоморфный грибок с диапазоном морфологии от яйцевидных дрожжевых клеток в одной форме до нитчатых гиф – в другой [244]. Фаза гиф имеет несколько преимуществ для *Candida* по сравнению с фазой дрожжей, потому что в этой фазе клетки:

- более патогенны, чем в фазе дрожжей;
- более эффективно проникают в эпителиальные слои;
- более устойчивы к защитной системе человека.

Candida albicans считается наиболее распространенным возбудителем инвазивной дрожжевой инфекции в течение длительного времени [8]. Действительно, вид *Candida albicans* более тропен к человеческой ткани *in vitro* и на животных моделях, и поэтому *Candida albicans*, очевидно, более вирулентный вид этого рода грибов. Однако с 1990-х имеет место устойчивое увеличение относительной частоты *non-albicans* видов *Candida*, вызывающих диссеминированный кандидоз. В недавней серии наблюдений *Candida albicans* была ответственна за 50% инвазивных кандидозов, а *Candida glabrata* являлась второй инфекцией по частоте распространения в США и многих странах Европы, вызывая 15-25% случаев грибковой инфекции [245]. Напротив, в Латинской Америке и Испании, вторая по частоте встречаемости инвазивного кандидоза - *Candida parapsilosis*, а *Candida glabrata* находится на третьем месте [246]. *Candida tropicalis* вызывает 10-20% случаев кандидоза. Частота других видов остаётся низкой за исключением центров по лечению рака, где широко применяется профилактика азолами. В таких центрах *Candida krusei* может вызывать более 10% случаев инвазивного кандидоза.

Инфекции, вызываемые грибами *Candida*, значительно расширяются во всем мире, смертность от инвазивного кандидоза в

настоящее время составляет 30-55% [247]. Эти цифры выросли в США на 52% в период между 2000 и 2005 годами [234]. Наиболее распространена кандидемия в отделениях интенсивной терапии (30-50% случаев), смертность от кандидозного перитонита составляет 38%. Примерно у 150 000 из 7,5 млн. пациентов, поступающих в реанимацию в Европе, США и Японии, ежегодно в моче обнаруживается *Candida*.

Candida albicans и *Cryptococcus neoformans* способны к быстрому изменению фенотипических свойств, генетически идентичные клетки могут существовать в двух различных клеточных формах: белых и непрозрачных в случае *C. albicans*. Белые клетки имеют классическую форму дрожжевых клеток, в то время как непрозрачные клетки имеют удлинённую форму. Каждый тип клеток стабильно наследуется в течение многих поколений, и переход между двумя типами клеток происходит редко и случайным образом [248,249]. Эти два типа клеток по-разному взаимодействуют с организмом хозяина, непрозрачные клетки в большей степени вызывают инфекции кожи, белые клетки в основном являются возбудителями системных микозов. Предполагается, что «переключение» с одного вида клеток на другой может представлять собой механизм ускоренной микроэволюции, чтобы обеспечить выживание видов, которые могут наиболее быстро адаптироваться к новой экологической микробиоте.

Аспергиллез является болезнью легких, вызванной вдыханием конидий грибов рода *Aspergillus* [250-252]. В отличие от *Candida*, аспергиллы - это нормальные обитатели окружающей среды (почва, воздух), растущие на разных органических остатках. Аспергиллез часто возникает у млекопитающих и птиц и был первым микозом птиц, описанным в начале девятнадцатого века. Аспергиллез зафиксирован практически у всех домашних млекопитающих и птиц, а также у многочисленных диких видов.

Насчитывается около 200 видов аспергилл, из которых только два десятка признаны потенциальными патогенами для человека. Большинство инфекций вызываются видами *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* и *A. terreus* [253,254]. В одной из трансплантационных клиник в 1996 году было зафиксировано 2,1%

случаев инвазивного аспергиллеза, возбудителем которого являлся вид *Aspergillus terreus*, а в 2001 году число подобных случаев уже увеличилось до 10,2%. *Aspergillus terreus* является серьезной проблемой, так как обладает высокой устойчивостью к противогрибковым препаратам, используемым для лечения аспергиллеза (Амфотерицин В). Другие, недавно выявленные виды *Aspergillus* (*Aspergillus lentulus*), также имеют низкую чувствительность к ряду противогрибковых препаратов [255].

До начала 60-х годов аспергиллез был редкой болезнью даже среди иммунокомпрометированных больных. К 1971 году уже насчитывалось 41% случаев аспергиллеза среди больных с острыми лейкозами. В настоящее время аспергиллезная инфекция становится лидирующим фактором смерти у больных с широким диапазоном нозологических форм [256,257]. Инвазивный аспергиллез без лечения всегда приводит к летальному исходу. Инвазивный аспергиллез может развиваться при попадании спор в организм больного из воздуха еще до госпитализации или уже в больничных условиях. При диссеминированных аспергиллезах мозг поражается в 50-60% случаев (в основном *A. fumigatus*), желудочно-кишечный тракт - в 40-50% случаев (при этом часты кровотечения), кожа поражается редко - в 5% случаев, почки и печень - в 30% случаев.

Хотя практически каждый человек встречается с этим грибом в повседневной среде, *Aspergillus* редко вызывает болезнь, потому что здоровые дыхательные пути и здоровая иммунная система эффективно борются с ингаляцией спор. Ранее аспергиллез представлял проблему только для лиц определенных профессий, где наблюдалась ингаляция высоких концентраций спор. Виды *Aspergillus*, продуцирующие огромное количество спор, загрязняют сено и солому, и работники, регулярно работающие с этими субстратами (сельскохозяйственные рабочие, работники пивоварен) являлись группой наибольшего риска для возникновения аспергиллезов легких (синоним - «болезнь легких у фермеров») примерно до середины XX века, до тех пор, пока болезнь перестала иметь профессиональную ориентацию [258]. Аспергиллез у человека в большинстве случаев (> 90%) вызывается *A. fumigatus* и в наибольшей группе риска находятся онкологические больные,

которые проходят курс химиотерапии, а также пациенты, получающие иммунодепрессанты после трансплантации органов, или страдающие нейтропенией (снижение уровней нейтрофилов). Этот тип иммунного дефицита обычно не наблюдается у людей, живущих с ВИЧ, поэтому случаи аспергиллеза редки среди ВИЧ-положительных пациентов. Будучи редким заболеванием до времени широкого употребления иммунодепрессантов, в настоящее время аспергиллез становится широко распространенной инфекцией.

Подобно *Candida*, грибы рода *Aspergillus* десятилетиями признавались как возбудители инвазивных заболеваний при разнообразных иммунодефицитных состояниях [259]. Тяжесть иммуносупрессии, необходимая для предрасположенности к инвазивному аспергиллезу, выше, чем для кандидоза, и доказательством этого факта является то, что в противоположность *Candida*, *Aspergillus* почти никогда не является причиной инвазивных заболеваний у иммунокомпетентных лиц с типичными внутрибольничными факторами риска (центральный венозный катетер, перенесённая операция, антибиотики, парентеральное питание и т.д.). Аспергиллез преимущественно развивается у пациентов с выраженными иммунодефицитными состояниями (лейкозы, опухоли, трансплантации органов или стволовых клеток, длительное применение высоких доз стероидов). После долгого течения нейтропении также в большинстве случаев развивается аспергиллез, нежели кандидоз, и аспергиллез также чаще, чем кандидоз, развивается после трансплантации органов или гематопоетических стволовых клеток [260].

В целом, грибы рода *Aspergillus* – это вторая после *Candida* наиболее частая причина внутрибольничных грибковых инфекций в США с частотой встречаемости приблизительно 5 случаев на 100 000 населения [260]. Так, на каждый случай инвазивного аспергиллёза приходится примерно 4 случая инвазивного кандидоза. Однако исход инвазивного аспергиллёза часто хуже, чем диссеминированного кандидоза. Различные исследования определяют уровень смертности от аспергиллеза в интервале от 45 до 80% [261]. Первичный показатель выживаемости - это длительность

лежащих в основе заболевания иммунных дефектов (нейтропении). Поэтому уровень смертности от аспергиллёза у реципиентов трансплантатов стволовых клеток самый высокий – выше 95%.

Более 10 миллионов пациентов, принимающих кортикостероиды или другое лечение, в Европе, США и Японии находятся под угрозой инвазивных аспергиллезов [260]. Около 50% пациентов с этим заболеванием умирают. Ежегодно аспергиллез развивается у более чем 200 000 человек. Основные группы риска включают ~ 10% с острым лейкозом (300 000 новых случаев в год) [247], с пересадкой стволовых клеток и другими видами трансплантации (> 75 000 случаев в год в США, Европе и Японии) [262]. Смертность от инвазивного аспергиллеза, зарегистрированная в Китае, составляет 50-65% в отделениях интенсивной терапии у больных с лимфомой или хронической лейкемией и различными иммунологическими нарушениями. Аллергический бронхолегочный аспергиллез развивается ежегодно у примерно 4,8 миллионов человек из 193 миллионов больных астмой [263]. Распространенность хронического легочного аспергиллеза следует за туберкулезом и оценивается примерно в 1,2 млн. случаев ежегодно [264]. Хронический аспергиллез легких усложняет течение многих других дыхательных болезней, включая туберкулез, саркоидоз и др. [265,266], и, таким образом, общее бремя этого тяжелого заболевания составляет ~ 3 миллиона случаев ежегодно.

Основными факторами риска для развития инвазивного аспергиллеза являются злокачественные поражения крови, пересадки костного мозга (особенно аллогенные), трансплантация органов (сердце-лёгкие в большей степени, почки – в меньшей), применение кортикостероидов и ВИЧ-инфекция (конечная стадия СПИД в период, предшествующий антиретровирусной терапии высокой эффективности).

Реципиенты костного мозга, и особенно аллогенного костного мозга, являются группой чрезвычайно высокого риска для развития инвазивного аспергиллеза [263]. У таких пациентов степень инвазивных аспергиллезных инфекций двухмодальна, с кульминацией приблизительно на второй неделе и на третьем месяце после трансплантации. Первый пиковый период для инвазивного

аспергиллеза случается во время длительной нейтропении непосредственно в посттрансплантационный период. Напротив, инвазивный аспергиллез, развивающийся во время второго пикового периода, типичен для кортикостероидной терапии при заболевании «трансплантат против хозяина». Например, К.А. Marr et. al. [261] обнаружили, что вероятность развития инвазивного аспергиллеза составляет 5% через 2 месяца, 9% - через 6 месяцев и 10% - через 12 месяцев после пересадки костного мозга. В дальнейшем через 5 лет возможно незначительное увеличение частоты до 11,4%. Факторы риска включают пожилой возраст и тип трансплантата. Доноры HLA-несовместимые с реципиентами являются более восприимчивыми. Поздняя заболеваемость ассоциирована с нейтропенией, острой или хронической болезнью «трансплантат против хозяина» и цитомегаловирусной инфекцией, а также респираторными вирусными инфекциями.

Виды *Aspergillus* вызывают широкий спектр респираторных заболеваний, после того как споры попадают в легкие или бронхи [266]. Аллергический аспергиллез – это немедленная реакция на споры, приводящая к развитию бронхиальной астмы. Бронхит вызывает дальнейшее повреждение легких, называемый бронхолегочным аспергиллезом [267] (рисунок 21). В конечном счете, при дальнейшем развитии гифы гриба формируют «грибные шары» (аспергиллемы), которые образуются в природных полостях легких [268]. Далее аспергиллез распространяется из легких в различные ткани и органы. При диссеминированном аспергиллезе возможна инвазия плесневых грибов в стенку кишечника, что приводит к кровотечению, обструкции и перфорации.

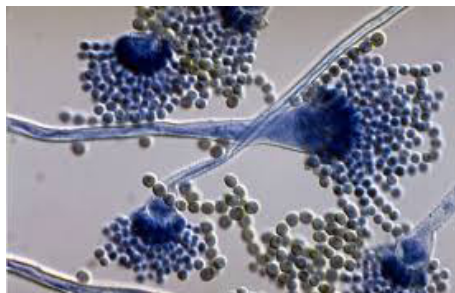


Рисунок 21 - Аспергиллез легких (конидиефоры возбудителя)

Диагностика аспергиллеза основана на выявлении возбудителя при гистологическом исследовании и получении его в культуре из биоптата пораженной ткани. В тканях аспергиллы обнаруживают в виде равномерно септированных гиф толщиной 1,5 – 5 мкм, которые образуют иногда клубки мицелия. Нередко их рост имеет радиарное направление, для них характерно остроугольное дихотомическое деление. Колонии гладкие, бархатистые или шерстисто-кочковатые, зеленые до темно-бурых. Конидиеносцы гладкие, часто зеленоватые, большей частью 300-500 мкм длиной и 2-8 мкм шириной.

Эпидемиология инфекций плесневыми грибами существенно изменилась с начала XXI века. Частота инвазивных аспергиллезов значительно увеличилась, одновременно с увеличением инфекций, вызванных грибами, резистентными к обычным противогрибковым агентам, такими как *Fusarium (Ascomycota)*, *Zygomycota* и *Cryptococcus*. M.Nucci и K.A.Marr описывают это, как эволюцию эпидемиологии инвазивной грибковой инфекции и констатируют тот факт, что, кроме *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* другие виды дрожжей и мицелиальных грибов становятся источником инвазивных микозов у пациентов с ослабленным иммунитетом [255].

Криптококкоз вызывается *Cryptococcus neoformans* (базидиальные инкапсулированные дрожжи), экологическим источником которых являются загрязненные голубями почвы и другие места их обитания (деревья, здания и т.д.) [269-271]. Хотя криптококкоз встречается во всем мире - это преимущественно болезнь, распространенная в Северной Европе [272,273]. Инфекция начинается с вдыхания спор и может оставаться локализованной в легких, но часто распространяется по всему телу [274]. Наиболее часто при криптококкозе поражается головной мозг и легкие, реже - кожа, глаза, опорно-двигательный аппарат (рисунок 22). Самая тяжелая форма - это криптококковый менингит, когда грибок попадает в мозг [275-277]. Основные факторы риска криптококкоза – СПИД, терапия глюкокортикостероидами, саркоидоз, лимфома [277-279]. Криптококкоз можно считать оппортунистической инфекцией, так как ею болеют в основном пациенты с ослабленным иммунитетом. Выявлено, что среди инфицированных больных 15% болели СПИ-

Дом. Годовая заболеваемость криптококкозом до распространения эпидемии СПИДа оценивалась в 2-9 случаев на миллион жителей. После появления СПИДа ежегодная заболеваемость криптококкозом в начале и середине 1990-х годов колебалась от 17 до 66 случаев на тысячу человек, болеющих СПИДом. У более 1 миллиона человек ежегодно развивается криптококковый менингит, в результате чего отмечается ~ 600 000 смертей, из которых ~ 70% случаев - в Африке [280].



Рисунок 22 - Криптококкоз

Диагностику криптококкоза проводят с помощью микроскопии и посева биопсийных материалов. Также очень важным является определение антигена *Cryptococcus neoformans* в крови тестом латекс-агглютинации. Возбудитель криптококкоза - монофазный грибок, который имеет одинаковый вид, как в культуре, так и в срезах тканей. Характерна круглая форма гриба, отчетливая оболочка, одиночное почкование и наличие желатиновой капсулы. Криптококки хорошо окрашиваются при проведении ШИК-реакции, размеры их от 5 до 20 мкм. Колонии при 37°C кремовые, желтоватые, при старении – темно-коричневые. Преобладают округлые дрожжеподобные клетки от 6 до 20 мкм с одной, как правило, почкой. Псевдомицелий обычно не образуется.

Зигомикоз (мукомикоз, фитомикоз) - еще одно из распространяющихся в последнее время грибковых заболеваний. По оценкам специалистов, доля случаев зигомикоза в США увеличилась с 4% до 25% в период между 2001 и 2003 годами [281]. Грибковую инвазию могут вызвать следующие виды грибов семейства *Mucoraceae*: родов *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* (встречаются наиболее часто), а также *Mucor cunnighamella* (о них сообщается реже). Наиболее

распространенными видами, вызывающими зигомикоз являются *Rhizopus oryzae*, *R. microsporus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Sacsenaea vasiformis*, *Mucor circinelloides*, *Absidia corimbifera*, *Rhizomucor pussilus*, *Apophysomyces elegans*, *Cokeromyces recurvatus*, *Syncephalastrum racemosum*.

Грибы семейства *Mucoraceae* - быстрорастущие, широко распространенные почвенные грибы, которые являются, в значительной степени, сапротрофами, живущими на растительном дебрисе и в почве [282]. Многие разновидности зигомикетов являются обычными обитателями окружающей среды, часто причиняющими порчу продовольствию. Некоторые, напротив, используются для приготовления пищевых продуктов на Востоке. Ряд зигомикетов являются возбудителями заболеваний растений, насекомых и, более редко, людей [283]. Отдельные разновидности – термофильные грибы способны к росту при 40°C. Мицелий зигомикетов - коэнотичный, главным образом, несептированный, делает их хорошо отличимыми от других мицелиальных грибов.

Иницирующим моментом в развитии мукормикоза является ингаляция (заглатывание) спор, однако известен и контактный путь проникновения спор. Первичный кожный зигомикоз обычно вызывается травмирующим внедрением грибковых элементов через кожу, особенно у больных с крупными ожогами, диабетом или стероидной гипергликемией, а также в случаях обширных травм [284].

Главные предрасполагающие факторы риска зигомикоза – декомпенсированный сахарный диабет, метаболический ацидоз, длительное лечение кортикостероидами, лейкопения, выраженный дефицит массы тела у детей, СПИД [285]. В результате гематогенной диссеминации чаще поражаются пазухи носа, легкие, кожа, мозг. Желудочно-кишечный тракт поражается в 17% случаев зигомикоза. При эндоскопии могут выявляться как поверхностные изменения слизистой оболочки желудка, так и некротические поражения, иногда – глубокая пенетрирующая язва. Схожие изменения наблюдают при колоноскопии кишечника у больных зигомикозом. При поражении кишечника характерны появление крови в стуле и перитонит вследствие перфорации специфического язвенного де-

фекта. Зигомикоз кишечника обычно приводит к смерти больных в течение 2-3 недель из-за инфаркта толстой кишки, сепсиса или геморрагического шока [285].

Почти во всех ранее описанных в литературе случаях мукормикоза больные страдали сахарным диабетом и в типичных случаях находились в состоянии кетоацидоза [286]. Причина этого заключается в том, что грибы рода *Rhizopus* нуждаются для своего развития в свободном железе, а ацидоз, нарушая способность трансферрина связывать железо, приводит к повышению свободного железа в плазме крови. Кроме того, на модели человеческих макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов показано, что они в состоянии предотвратить развитие грибковой инфекции, в частности рост спор. Однако в условиях кетоацидоза эти свойства подавлены, что ведет к безудержному размножению спор. Инфекция, как правило, включает в себя риноцеребральную область, легкие, желудочно-кишечный тракт или кожу. Грибки также способны к инвазии в артериальные кровеносные сосуды, в результате чего развивается эмболия и некроз окружающих тканей. Существуют риноцеребральная, легочная, кожная, гастроинтестинальная и диссеминированная формы заболевания [287]. Риноцеребральный мукормикоз в 80% случаев встречается при сахарном диабете и, как правило, приводит к смерти в течение нескольких дней. До внедрения комбинации радикальной хирургии и терапии амфотерацином В смертность превышала 90% и в настоящее время остается достаточно высокой, достигая, по данным ряда статистик, 50-85%.

Мукормикоз встречается гораздо реже, чем другие оппортунистические грибковые инфекции, вызываемые грибами рода *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Одно из исследований в США установило заболеваемость мукормикозом как 1,7 случай на 1 000 000 человек в год, что оценивается приблизительно как 500 случаев ежегодно [288]. В серии аутопсий распространенность мукормикоза колебалась от 1 до 5 случаев на 10 000 вскрытий, что делает эти инфекции в 10-50 раз более редкими, чем инвазивные инфекции, обусловленные *Candida* или *Aspergillus*.

Сравнительные анализы на наличие мукормикоза, проведенные в США, Франции и Индии, показали его распространенность

в США - 2 случая на миллион обследованных [289], во Франции - 0,6 случаев [290]. Высокие темпы развития диабета в Индии, вероятно, несут ответственность за гораздо более высокую частоту встречаемости здесь мукормикоза. Также в Индии зарегистрированы редкие случаи почечного мукормикоза. Прогнозируемый уровень годовой заболеваемости в Индии достигает 13 случаев на 100 000 населения [291].

Диагностика зигомикоза базируется на микроскопии и посеве материала из очагов поражения, гистологическом исследовании биопсийных материалов. В тканях обнаруживают гифы гриба неравномерной толщины от 3 до 20 мкм. Угол разветвления нитей различен, но чаще тупой. Нити мицелия несептированные, с двухконтурной оболочкой, и крупнозернистой цитоплазмой. Скопления мицелия беспорядочны, причудливой формы. Нити грибов окрашиваются гематоксилин-эозином нечетко, лучше всего они выявляются при окраске по Гомори-Грокотту. Эти микромицеты быстро растут при температуре 22°C, колонии их гладкие, бархатистые, серые, спорангиеносцы прямостоящие, с 1-2 ветвями, отходящие почти под прямым углом, 180-400 мкм высотой. Споры 3-5 мкм в диаметре.

Фузариоз у пациентов с иммунодефицитом также показал тенденцию к росту. Наиболее вирулентным для человека является вид *Fusarium solani* (Ascomycota), кроме того возбудителями фузариоза человека являются также виды: *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum* [292-294]. *Fusarium* является известным патогеном растений, и широко распространен на растениях, включая зерновые культуры, и в почве. Инфицирование макроорганизма происходит при попадании спор грибов через верхние дыхательные пути или при непосредственном (контактном) поражении кожи, особенно когда нарушена ее целостность [295]. *Fusarium* spp. вызывают повреждение ногтевых пластинок (онихомикозы), которые впоследствии могут стать входными воротами диссеминированной инфекции у иммунокомпрометированных больных [296].

Наиболее важным фактором риска для развития диссеминированного фузариоза является глубокая и продолжительная аплазия. Симптомы диссеминированной инфекции *Fusarium* включают

постоянную лихорадку, невосприимчивую к антибиотикам, поражения кожи и пневмонии. Это инфекция, которая объединяет гематогенную грибковую инфекцию с многочисленными травмами органов, таких как легкие, печень, селезенка, почки и сердце. Смертность пациентов с ослабленным иммунитетом, имеющих фузариоз, колеблется от 50% до 80%. Кроме кожи, в патологический процесс могут вовлекаться легкие и придаточные пазухи носа. *Fusarium* может вызывать симптомы бронхиальной астмы, аллергического ринита и/или аллергического пневмонита (воспаление альвеол легких) у сенсibilизированных лиц [297-299]. Кроме того, отмечаются случаи возникновения атопического дерматита и крапивницы. Плесень рода *Fusarium* может вызвать микотоксикоз (отравление токсинами гриба).

Локализованные инфекции включают септический артрит, эндофтальмит (воспаление внутренних оболочек глаза), остеомиелит, онихомикоз (грибковое поражение ногтей), цистит, отит, риносинусит, в тяжелых случаях - абсцесс мозга [300,301]. Предрасполагающим фактором для развития кожных инфекций, вызванных штаммами *F. proliferatum*, является травма. Инвазивный фузариоз чаще возникает у больных с нейтропенией и при трансплантации костного мозга.

У 60-70% больных фузариозом имеются множественные очаги на коже на фоне упорной лихорадки. Фузариоз кожи проявляется в виде гранулем, язв, пустул, некроза, очаговых инфильтратов; инвазия грибами может быть подобна гангрене. Рост числа проведенных трансплантаций и использование иммуносупрессоров ведут к значительному увеличению заболеваний внутрибольничным фузариозом. Например, число вероятного или доказанного фузариоза у реципиентов стволовых клеток в одном из трансплантационных центров превысило число мукормикоза за такой же период. В отличие от аспергиллеза и других плесневых микозов для грибов *Fusarium* spp. характерна высокая частота выделения из крови (фунгемия), достигающая 50-60% [300-303]. Часто возникает полиорганная диссеминация, возможно поражение любого органа.

Частота фузариозных инфекций в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток возросла с течением времени [255].

Однако фузариоз встречается реже, чем инфекции, вызванные *Aspergillus*, даже в случаях трансплантации. Так, инфекции, вызванные фузариумом, случались в ~ 9 раз реже, чем инфекции, обусловленные грибами *Aspergillus*, у пациентов после трансплантации стволовых клеток. В отдельных исследованиях реципиентов стволовых клеток, заболеваемость фузариозом варьирует от 1,4 до 2% или 5-20 случаев на 1000 эпизодов аутогенной или аллогенной трансплантации, соответственно, в зависимости от степени антигенного несоответствия лейкоцитов.

Диагноз устанавливают на основании выделения и идентификации грибов в культуре из очага поражения или крови. *Fusarium* spp. - единственные оппортунистические плесневые грибы, которые могут быть легко выделены из крови. При гистологическом исследовании грибок выявляется как прозрачный, ветвящийся под острым углом с септированным мицелием, не отличающимся от *Aspergillus*. В отличие от других инвазивных плесневых грибов, *Fusarium* spp. выделяется из крови в > 40-75% случаев.

2 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ВЕЩЕСТВА, КЛАССИФИКАЦИЯ И СВОЙСТВА

2.1 История открытия противогрибковых веществ

История медицинской микологии и микозов человека берет истоки в начале 19-го века в Италии с описания парши (*tinea favosa*) [304]. В конце 19-го века в докладе Гилкреста (США) сообщалось о заболевании человека бластомикозом, что в 1894 году ознаменовало начало эры медицинской микологии [305]. Следующие 60 лет основным направлением в этой области было открытие и характеристика диморфных грибов, признание грибов патогенами человека, способными вызывать системные заболевания, развитие лабораторных диагностических тестов и систем классификации грибов, начальные эпидемиологические и экологические исследования. С развитием этих направлений пришло осознание, что грибковые инфекции являются распространенными в человеческой среде. С развитием медицины сведения об этих заболеваниях постоянно пополнялись. В течение этого периода лечение обнаруживаемых грибковых заболеваний было хаотичным и научно необоснованным. Основным способом лечения грибковых инфекций в тот период было использование больших доз йодида калия, слабых кислот, таких как фенол, красителей (метилловый фиолетовый) или других вредных агентов, в том числе брома, перманганата калия и скипидара с оливковым маслом. Однако, первоначальная противогрибковая терапия не приносила положительных результатов до тех пор, пока не было установлено, что насыщенный раствор йодида калия (SSKI), принимаемый в виде капель, имеет лечебный эффект при кожных споротрихозах [306]. К сожалению, использование SSKI было ограничено очень узким спектром его противогрибковой активности.

В связи с признанием факта увеличения распространения грибковых инфекций, возникла необходимость разработки внутривенных и оральных противогрибковых агентов. Первые ориентиры в разработке активных и безопасных противогрибковых

препаратов наметились с открытием противогрибковой активности антибиотика гризеофульвина, выделенного А.Е.Оксфордом с сотрудниками из культуральной жидкости *Penicillium griseofulvum* в 1939 году, и первого азола, бензимидазола, полученного Д.В. Вулли в 1944 году [307-310]. Следующим было сообщение Элсона о фунгистатических свойствах пропамидина в 1945 году.

Открытие Е.Л.Хазеном и Р.Брауном в 1950 году первого полиенового макролидного антибиотика с противогрибковым действием, нистатина, имело важные перспективы для современной эпохи противогрибковой терапии [311,312]. В 1951 году пропамидин и родственное соединение стилбамидин были использованы для лечения заболевания нескольких людей бластомикозом с ограниченным успехом и явным токсическим действием [313]. Два года спустя менее токсичное производное стилбамидина, 2-гидроксистерилбамидин, было применено в трех случаях бластомикоза также с ограниченным успехом [314].

Открытие амфотерицина В в 1955 году и последующие сообщения о его успешном использовании для лечения грибковых заболеваний человека (бластомикозов) в 1957 году иллюстрируют скорость, с которой проводился поиск эффективных и безопасных противогрибковых агентов [315,316]. Разработка гризеофульвина для орального применения и хлормидазола для наружного применения в 1958 году, а также амфотерицина В (IV AmB) для внутривенного введения в 1960 году ознаменовало начало современной эры противогрибковой терапии [307]. К сожалению, после открытия амфотерицина В успехи в поиске новых безопасных и эффективных противогрибковых агентов замедлились в течение следующих трех десятилетий.

Разработанный в 1964 году противогрибковый агент 5-фторцитозин (флуцитозин-5FC), был изначально эффективен при лечении инфекций, вызванных *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*. Однако, развитие резистентности грибов к 5-фторцитозину ограничивало его применение в качестве монотерапии. Тем не менее, до сих пор 5-фторцитозин используется в комбинации с амфотерицином В в лечении криптококкового менингита [304]. В

1960-х годах были разработаны только два новых противогрибковых препарата - миконазол и клотримазол, которые предложены в качестве местных агентов в 1969 году. В 1970-е годы в лечебную практику введен противогрибковый препарат имидазол, обладающий широким спектром активности против дерматофитов, *Candida* и других возбудителей грибковых инфекций. В 1974 году был разработан противогрибковый агент местного действия экконазол. В течение этого десятилетия попытки разработать системные препараты на основе клотримазола и миконазола не имели заметного успеха [317-320].

Введение кетоконазола в 1981 году в медицинскую практику позволило добиться высокого эффекта в лечении грибковых инфекций. В течение почти десяти лет он был единственным пероральным агентом для лечения системных микозов. Однако 70-е и 80-е годы 20 века не были лишены открытий, в том числе, в этот период начато исследование аллиламинов (нафтифина), липидных форм полиеновых антибиотиков, открыт флуконазол и предшественники эхинокандинов.

1990-е годы были наиболее плодотворным периодом в развитии антифунгальной терапии. В 1990 году в медицинскую практику введен флуконазол - первый триазол широкого спектра действия, который, однако, обладал основными недостатками имидазолов: плохой растворимостью и отсутствием состава для внутривенного введения. В 1992 году начато применение итраконазола, расширившего спектр действия класса триазолов в отношении способности ингибировать рост *Candida spp.* и разнообразных нитчатых грибов [321]. В итоге эти триазолы вытеснили кетоконазол, как препарат выбора для лечения многих системных микозов. В середине 1990-х получен солубилизирующий наполнитель гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β CD), способный усиливать биодоступность итраконазола при лечении полости рта и в случае внутривенного введения. В этот период разрабатываются липосомальные формы полиенов – амфотерицина В и нистатина.

В 2000-х годах, впервые за последние 40 лет, появляется новый класс противогрибковых агентов – эхинокандины. Первый пред-

ставитель этого класса – каспофунгин введен в лечебную практику в 2001 году. С 2001 года класс эхинокандинов расширяется в результате внедрения двух новых противогрибковых препаратов - микафунгина и анидулафунгина, а класс триазолов пополняется вориконазолом и позаконазолом с повышенной активностью в отношении флуконазолустойчивых *Candida spp.* и нитчатых грибов [322].

Современные противогрибковые препараты, созданные на основе полиенов, азолов и эхинокандинов, спасли миллионы жизней при лечении грибковых инфекций, считавшихся ранее смертельными. Однако, поскольку современная медицина продолжает расширять методы антибактериальной и химиотерапии против жизнеугрожающих заболеваний, таких как рак, ВИЧ, туберкулез и др., существует обоснованное опасение повышения уровня оппортунистических и других видов грибковых инфекций. Другая не менее важная проблема – увеличение распространения лекарственной устойчивости, не только к антибактериальным, но и противогрибковым препаратам. Эффективность многих противогрибковых препаратов, традиционно используемых для лечения микозов, снижается из-за возрастающего распространения устойчивых штаммов грибов и расширения их спектра действия. Поиск новых химических соединений, действующих на новые мишени в грибной клетке и обладающих низкой токсичностью для человека, является в настоящее время насущной необходимостью.

2.2 Классификация противогрибковых веществ

Большинство грибов устойчиво к действию антибактериальных препаратов. Лишь немногие химические соединения обладают ингибирующим действием на патогенные для человека грибы, и значительная часть из них достаточно токсична. Потребность в эффективных противогрибковых препаратах приобрела особую актуальность в связи с резким возрастанием числа местных и диссеминированных микозов у больных с иммунодефицитом.

Противогрибковые средства (антимикотики) - лекарственные

вещества, обладающие фунгицидным (уничтожение грибкового возбудителя) или фунгистатическим (подавление размножения грибкового возбудителя) действием и применяемые для профилактики и лечения микозов. Существует несколько *классификаций* лекарственных средств, относящихся к группе антимикотиков: по химической структуре, механизму действия, спектру активности, фармакокинетике, переносимости, особенностям клинического применения и др. [323].

Противогрибковые средства различаются по следующим параметрам:

- по происхождению противогрибковых препаратов: природные или синтетические;
- по спектру и механизму действия;
- по противогрибковому эффекту: фунгицидные и фунгистатические;
- по показаниям к применению: для лечения местных или системных грибковых заболеваний;
- по способу приема: для приема внутрь, для парентерального введения, для наружного применения.

В клинической практике противогрибковые средства подразделяют на 3 основные группы:

1. Препараты для лечения глубоких (системных) микозов.
2. Препараты для лечения эпидермофитий и трихофитий.
3. Препараты для лечения кандидозов.

В соответствии с химическим строением противогрибковые средства классифицируются следующим образом [324]:

1. Полиеновые антибиотики: тетраены (натамицин), гептаены (нистатин, леворин, амфотерицин В, микогептин).

2. Азолы

2а. Производные имидазола: 1 поколение (клотримазол, миконазол, изоконазол, бифоназол, амиказол); 2 поколение (эконазол, тиоконазол, бутконазол, фентиконазол); 3 поколение (кетоназол, оксиконазол, сулконазол)

2б. Производные триазола: итраконазол, флуконазол, вориконазол

коназол, терконазол, фторконазол.

3. Аллиламины (производные N-метилнафталина): нафтифин, тербинафин, бутенафин.

4. Эхинокандины: каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин.

5. Фторпиримидины: 5-фторцитозин.

6. Препараты других групп: гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс, декамин, йодид калия, галапрогин, нитрофенол, толнафтат, толциклат, ундециленовая кислота, октицил, анилиновые красители, борная кислота, анмарин и др.

Антифунгальные химические соединения проявляют разную активность в отношении грибных патогенов человека, наиболее устойчивы к действию противогрибковых агентов грибы родов *Aspergillus*, *Fusarium* и *Scedosporium* [325]. Биодоступность препаратов также различна. Максимальной биодоступностью обладают каспофунгин (около 99% при внутривенном введении), флуконазол, 5-фторцитозин (более 80%), чуть меньшей - кетоконазол и итраконазол (70-75%) [1,326]. Плохо всасывается миконазол (25%) и практически не всасываются из желудочно-кишечного тракта полиеновые антибиотики: амфотерицин В, нистатин и натамицин. Два последних препарата имеют форму для приема перорально, только для лечения и профилактики кандидоза желудочно-кишечного тракта.

Оценка проникновения через гематоэнцефалический барьер играет большую роль при лечении грибкового поражения центральной нервной системы. Достаточная концентрация в ликворе (75-80%) создается при использовании только 2 препаратов - флуконазола и 5-фторцитозина [1]. Концентрация в ликворе кетоконазола и миконазола составляет около 10%, а амфотерицина В - 2-4%. В связи с этим, амфотерицин В и миконазол вводят не только внутривенно, но и интратекально во время пункции.

В таблице 3 представлен спектр антифунгального действия и фармакокинетические характеристики наиболее часто применяемых, противогрибковых соединений разного химического строения [1].

Таблица 3 - Спектр противогрибкового действия и фармакокинетические параметры антифунгальных соединений

Наименование активного вещества	Химическая группа	Наиболее чувствительные возбудители	Биодоступность	Проникновение через ГЭБ
1	2	3	4	5
Нистатин	Полиены	Дрожжеподобные грибы (особенно <i>Candida albicans</i>)	0 - 2%	-
Натамицин	Полиены	Дрожжеподобные грибы (особенно <i>Candida albicans</i>)	0 - 2%	-
Амфотерицин В	Полиены	Практически все возбудители глубоких микозов: диморфные грибы (<i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>); плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>); дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	0 - 2%	2 - 4 %
5-фторцитозин	Фторпиримидины	Дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>); возбудители хромобластомикоза	более 80%	75 - 80%
Кетоконазол	Азолы	Возбудители дерматомикозов (<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Epidermophyton</i>); дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	70 - 75%	10%
Миконазол	Азолы	Спектр кетоконазола + плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>)	25%	10%
Флуконазол	Азолы	Дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>); возбудители дерматомикозов (<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Epidermophyton</i>); диморфные грибы (<i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>)	более 80%	75 - 80%
Итраконазол	Азолы	Спектр флуконазола + плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>)	70 - 75%	-
Тербинафин	Аллиламины	Возбудители дерматомикозов (<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Epidermophyton</i>), менее чувствительны дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	70 - 75%	-

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Каспофунгин	Эхинокан- дины	Дрожжевые грибы (<i>Candida</i> spp., кроме <i>Candida parapsilosis</i> и <i>C.</i> <i>guilliermondii</i>); плесневые грибы (<i>Aspergillus</i> spp.); нитчатые формы	99% (вну- три- венное введе- ние)	-

Подразделение противогрибковых препаратов по основным показаниям к применению представлено с использованием классификации Д.А. Харкевича [327]:

I. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами:

1. При системных или глубоких микозах (кокцидиоидомикоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, бластомикоз):

- полиены (амфотерицин В, микогептин);
- производные имидазола (миконазол, кетоконазол);
- производные триазола (итраконазол, флуконазол).

2. При эпидермомикозах (дерматомикозах):

- гризаны (гризеофульвин);
- аллиламины (тербинафин);
- производные нитрофенола (хлорнитрофенол);
- препараты йода (раствор йода спиртовой, калия йодид).

II. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами (например, при кандидамикозе):

- эхинокандины (каспофунгин)
- полиены (нистатин, леворин, амфотерицин В);
- производные имидазола (миконазол, клотримазол);
- фторпиримидины (5-фторцитозин);
- бис-четвертичные аммониевые соли (деквалиния хлорид).

Выбор лекарственного средства при терапии микозов зависит от вида возбудителя и его чувствительности, особенностей фармакокинетики лекарственных веществ, токсичности препарата, кли-

нического состояния пациента и др. В таблице 4 приведены часто используемые антифунгальные соединения для лечения наиболее распространенных грибковых инфекций [328, 329].

Таблица 4 - Препараты выбора при различных грибковых инфекциях

Заболевание	Лечение
Кандидоз: -кандидемия -острый диссеминированный -хронический диссеминированный (гепатоспленический)	Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Флуконазол
Криптококкоз: -легочный -диссеминированный -с поражением ЦНС -превентивная при ВИЧ-инфекции	Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Флуконазол
Аспергиллез	Стандартный амфотерицин В или липосомальные формы. Итраконазол как препарат второй линии.
Кокцидиоидомикоз - легкой и средней тяжести (легочный, диссеминированный) - тяжелый	Флуконазол Амфотерицин В или флуконазол
Бластомикоз - легочный - экстрапульмональный - выраженный острый - менингит	Итраконазол Итраконазол Амфотерицин В Амфотерицин В
Споротрихоз: - лимфоузлов и кожи - костей и суставов - легочный - ЦНС - выраженный диссеминированный	Итраконазол Итраконазол Итраконазол Амфотерицин В Амфотерицин В
Трихоспороз	Флуконазол, амфотерицин В
Фузариоз	Амфотерицин В обычный или липосомальный
Зигомикоз (<i>Mucor spp.</i>)	Амфотерицин В

Продолжение таблицы 4

Паракокцидиоидомикоз - легкой и средней степени тяжести - тяжелый	Итраконазол Амфотерицин В
Псевдоаллергический	Кетоконазол или итраконазол

Антифунгальные вещества также можно классифицировать по мишеням их действия на клетку грибов. Механизм действия большинства противогрибковых средств связан с их воздействием на основные ферменты, влияющие на процесс биосинтеза эргостерола, входящего в состав мембраны клеток грибов, однако уровень воздействия различен (таблица 5) [328].

Таблица 5 - Механизм действия антифунгальных веществ

Мишень	Химическая группа	Антифунгальный агент
Синтез ДНК/РНК	Пиримидины	5-фторцитозин
Клеточная мембрана, синтез эргостерола	Полиены	Амфотерицин В, нистатин.
Скваленэпоксидаза	Аллиламины	Нафтифин, тербинафин
Ланостерол-14-альфа-деметилаза	Азолы: -имидазолы; -триазолы; -бистриазолы	Клотримазол, эконазол, кетоконазол, миконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол
Митоз	Гризаны	Гризеофульвин
Синтез 1,3-β-D-глюкана	Эхинокандины	Каспофунгин

Полиеновые антибиотики вызывают нарушение собственно эргостерола. Азолы воздействуют на этапе перехода ланостерина в эргостерол и жирные кислоты, угнетая ферменты цитохрома Р-450, С-оксидазу и С14-диметилазу, что ведет к нарушению проницаемости клеточной стенки грибов, накоплению азольного препарата в клетке, изменению текучести мембран растущей клетки, усилению фагоцитоза и в итоге к прекращению роста клетки грибов. Аллиламины отличает высокоспецифическое подавляющее действие на фермент скваленэпоксидазу, который катализирует один из этапов синтеза эргостерола клетками гриба, т.е. аллилами-

ны угнетают синтез стероидов в грибной клетке на ранней стадии. Незначительное взаимодействие аллиламинов со скваленэпоксидазой клеток млекопитающих обеспечивает их производным безопасностью для организма человека. Результатом действия эхинокандинов является ингибирование 1,3- β -D-глюкансинтазы, что приводит к нарушению образования 1,3- β -D-глюкана в клеточной стенке грибов, её дестабилизации и к утечке внутриклеточных компонентов, в результате чего наступает лизис клеток грибов. Принципиально отличаются по механизмам действия гризеофульвин и производные пиримидина, которые нарушают синтез РНК и ДНК в клетках грибов, а также циклопирокс, тормозящий трансмембранный обмен в клетках грибов.

2.3 Полиеновые антибиотики

Полиеновые антибиотики - антимикотики природного происхождения, продуцируемые *Streptomyces nodosum* (амфотерицин В), *Actinomyces levoris* Krass (леворин), *Streptoverticillium mycohepticum* (микогептин), *Streptomyces noursei* (нистатин), *Streptomyces natalensis* (натамицин).

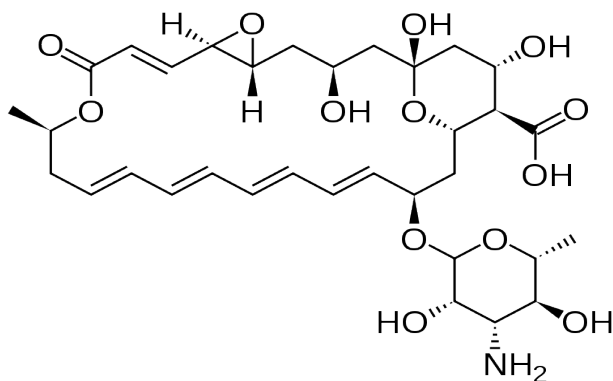
Более 200 молекул, принадлежащих к химическому классу полиенов, имеют противогрибковую активность, большинство из них получают путем микробного синтеза при культивировании бактерий рода *Streptomyces*. Из-за наличия высокой токсичности только несколько полиеновых антибиотиков нашли применение в медицинской практике. К ним относятся нистатин, леворин и натамицин, применяющиеся местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Липосомальный амфотерицин В представляет собой одну из современных лекарственных форм этого полиена с улучшенной переносимостью. Его получают путем инкапсулирования амфотерицина В в липосомы (пузырьки жира, образуемые при диспергировании в воде фосфолипидов), что обеспечивает высвобождение активного вещества только при соприкосновении с клетками гриба и интактность по отношению к нормальным тканям.

К преимуществам полиеновых макролидов можно отнести крайне редко встречающуюся резистентность к ним грибов [331-

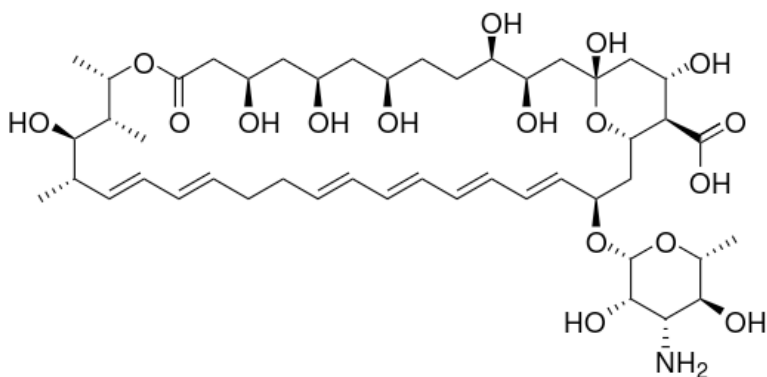
334], а также высокий профиль безопасности при их местном применении [335-337]. Кроме того, полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*.

Полиены - циклические амфифильные органические молекулы, известные как макролиды. Большинство из них имеет от 20 до 40 атомов углерода в макролактонном кольце, конъюгированном с D-микозаминовой группой. Их амфифильные свойства обусловлены наличием нескольких сопряженных двойных связей (от трех до восьми) в гидрофобной части макролактонного кольца при наличии нескольких гидроксильных групп в гидрофильной части [338]. Полисахаридная группа (микозамин) придает молекуле амфотерные свойства. В силу этих свойств и механизм действия полиеновых макролидов значительно отличается от механизма антибактериальных макролидов. Для классификации полиенов традиционно используется принцип их разделения исходя из количества двойных связей, а также наличия или отсутствия полисахарида, связанного гликозидной связью с макролактонным кольцом [339-341].

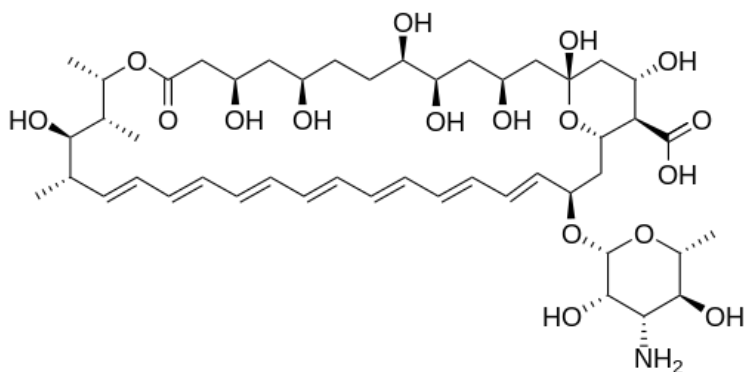
Несмотря на открытие значительного количества представителей полиеновых макролидов, триены (микотриенин, протицин и резистафилин [342-345]) и гексаены (дермостатин, криптоцидин и флавацид [346-351]) не нашли практического применения. Большее распространение в медицине получили тетраеновые (натамицин), гептаеновые (нистатин, леворин, амфотерицин В, микогеπτин) и в меньшей степени пентаеновые соединения (рисунок 23).



А



Б



В

Рисунок 23 - Химическая структура: А - натамицина, Б - нистатина, В - амфотерицина В

Бактерии рода *Streptomyces* синтезируют полиены посредством кластера генов, филогенетически связанного с этими видами. Этот кластер содержит гены, кодирующие несколько поликетидных синтаз, АВС (АТФ-связующие кассеты) транспортеры, цитохром Р450-зависимые энзимы, и энзимы, ответственные за синтез и связывание микозаминовой группы [352]. Хотя полиены можно синтезировать химически, их, по-прежнему, по экономическим причинам, получают микробным синтезом, используя штаммы *Streptomyces*.

За более чем 40 лет применения амфотерицин В стал «золотым стандартом» для лечения системных грибковых инфекций, в

связи с низким уровнем приобретенной или врожденной устойчивости к этому препарату, а также благодаря широкому спектру действия [353]. Амфотерицин В активен в отношении большинства дрожжей и мицелиальных грибов. Рекомендуется для лечения инфекций, вызванных *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides* и других. Амфотерицин В также широко используется для лечения паразитарных инфекций, таких как лейшманиоз и амебиаз [338]. Натамицин и нистатин активны против грибов, принадлежащих к родам *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*. Хотя нистатин не используется для лечения инфекций, вызванных плесневыми грибами, этот препарат часто применяется для лечения кожного, вагинального и эзофагеального кандидозов, а натамицин может быть использован для лечения грибковых кератомикозов или грибковых инфекций роговицы [354]. К полиенам устойчивы грибы-дерматомицеты и псевдоаллешерия (*P. boydii*).

Показаниями для применения нистатина и леворина являются: кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника, кандидозный вульвовагинит. Показаниями для применения натамицина - кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника, кандидозный вульвовагинит и баланопостит, трихомонадный вульвовагинит. Показаниями для применения амфотерицина В являются тяжелые формы системных микозов: инвазивный кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, споротрихоз, мукормикоз, трихоспороз, фузариоз, феогифомикоз, эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, пенициллиоз), кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно), лейшманиоз, первичный амебный менингоэнцефалит, вызванный *Naegleria fowleri*.

Несмотря на сообщения об увеличении резистентности грибов к полиенам, это считается относительно редким явлением у клинических изолятов патогенных грибов [355], во-первых, из-за механизма действия полиенов, во-вторых, из-за отсутствия систематического и стандартизованного определения чувствительности клинических изолятов [356]. Большинство видов грибов считаются восприимчивыми к полиеновым антибиотикам. Тем

не менее, кое-какие из них, такие как *C. glabrata*, *Scedosporium prolificans* или *Aspergillus terreus*, являются менее чувствительны к этим противогрибковым средствам [357]. Некоторые виды являются более склонными к приобретенной устойчивости к полиенам. Среди дрожжей, это может иметь место у *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *Trichosporon beigeli* и среди нитчатых грибов - у *Scedosporium apiospermum* и *Sporothrix schenckii* [358].

Мишенью полиеновых антибиотиков в клетке является эргостерол - главный компонент стеролов клеточной мембраны грибов. Амфифильная структура полиенов позволяет им связываться с липидным бислоем и формировать поры [338]. Данные ядерного магнитного резонанса дают возможность предположить, что восемь молекул амфотерицина В связывают восемь молекул эргостерола посредством их гидрофобных и гидрофильных участков, формируя центральный канал 70-100 нм в диаметре. Формирование пор способствует дестабилизации плазменной мембраны, и каналы позволяют вывести внутриклеточные компоненты, такие как макромолекулы и ионы K^+ , ответственные за лизис клеток.

Несмотря на то, что структурные данные позволяют предположить, что полиены связываются с эргостеролом, и этот механизм экспериментально доказан [359-361], сохраняются разногласия по поводу возможного внутриклеточного механизма действия полиенов. Некоторые исследования показывают, что полиеновые препараты способны вызывать окислительный стресс (особенно у *C. albicans*) [362, 363] и их активность, возможно, снижается в условиях гипоксии [364].

Полиены обладают значительно более низким сродством к холестерину, человеческому аналогу эргостерола. Это небольшое сродство к холестерину объясняет высокую токсичность, связанную с противогрибковыми полиеновыми препаратами и отвечает за несколько побочных эффектов [338]. По этой причине, только амфотерицин В применяется системно, а нистатин и натамицин используются только локально или орально. Эти два последних полиена обладают очень ограниченной системной активностью, так как их поглощение слизистой желудочно-кишечного тракта практически отсутствует [365, 366].

По этим причинам, амфотерицин В является наиболее широко используемым полиеном для лечения системных грибковых инфекций. Из-за его высокой гидрофобности и плохой абсорбции через желудочно-кишечный тракт, амфотерицин В необходимо вводить внутривенно [338]. Однако применение этого препарата сопровождается побочными эффектами, в основном, на уровне почек и печени. В 80-е годы был разработан ряд новых лекарственных средств на основе амфотерицина В - липид-ассоциированные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В – «Амбизом», липидный комплекс амфотерицина В – «Абелсет», коллоидная дисперсия амфотерицина В – «Амфоцил»), которые в настоящее время внедряются в клиническую практику. Их отличает существенное снижение токсичности при сохранении противогрибкового действия амфотерицина В [367]. Липосомы, находясь в крови, долгое время остаются интактными; высвобождение активного вещества происходит только при контакте с клетками гриба, при попадании в ткани, пораженные грибковой инфекцией, при этом липосомы обеспечивают интактность лекарственных средств по отношению к нормальным тканям. В отличие от обычного, липосомальный амфотерицин В создает более высокие концентрации в крови, практически не проникает в ткань почек (менее нефротоксичен), обладает более выраженными кумулятивными свойствами. Период полувыведения в среднем составляет 4–6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней. Нежелательные реакции (анемия, лихорадка, озноб, гипотензия), по сравнению со стандартным препаратом, возникают реже. Показаниями к применению липосомального амфотерицина В являются тяжелые формы системных микозов у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, при его нефротоксичности или не купируемых премедикацией выраженных реакциях на внутривенную инфузию. Однако, применение липидных препаратов амфотерицина В сопряжено с рядом экономических проблем, так как стоимость этих лекарственных форм в 20-50 раз дороже обычного амфотерицина В, что существенно увеличивает стоимость лечения.

В настоящее время разработана также липосомальная фор-

ма нистатина («Ниотран», производства компании “Aropex Pharmaceuticals Inc.”), показавшая в эксперименте высокую активность при инвазивном кандидозе и аспергиллезе. Главное достоинство Ниотрана - активность против всех дрожжей, которые резистентны *in vitro* к флуконазолу, итраконазолу и липид-ассоциированным комплексам амфотерицина В. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) *in vitro* для Ниотрана составляет 1 мкг/мл [368].

Новый полиен SPA-S-843 (разработка “Societa Prodotti Antibiotici”) показал высокую активность *in vitro* против *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. и *Saccharomyces* spp. и меньшую токсичность, чем обычный амфотерицин В. Активность *in vitro* SPA-S-843 против *Aspergillus* spp. была также выше, чем у амфотерицина В, и соответствовала его активности против *R. oryzae*, *P. variotii*, *Penicillium* spp. и *S. schenkii*, но была ниже активности амфотерицина В по отношению *Mucor* spp., *Microsporium* spp. и *Trichophyton* spp.[369].

Новый представитель класса полиенов – карбонил-конъюгированный пентаен розеофунгин (разработка РПП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК) в концентрациях 0,5-12,5 мкг/мл подавляет 39 возбудителей поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и других возбудителей микозов человека [370]. В сравнительных исследованиях установлено, что спектр противогрибковой активности розеофунгина значительно шире, чем у других полиеновых антибиотиков, применяемых в настоящее время в медицинской практике: нистатина, амфотерицина В, леворина [371].

Все полиены практически не всасываются в желудочно-кишечный тракт и при местном применении. Амфотерицин В при внутривенном введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость. Плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 дней. Период полувыведения - 24–48 ч, но при длительном

применении может увеличиваться до 2 недель за счет кумуляции в тканях. Фармакокинетика липосомального амфотерицина В в целом менее изучена. Имеются данные, что он создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный амфотерицин В.

Общими побочными системными эффектами полиенов при приеме внутрь являются: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, а также аллергические реакции; при местном использовании — раздражение и ощущение жжения кожи.

2.4 Фторпиримидины

Фторпиримидины, из которых только 5-фторцитозин и 5-фторурацил используются в медицине, являются синтетическими структурными аналогами нуклеотида ДНК цитозина.

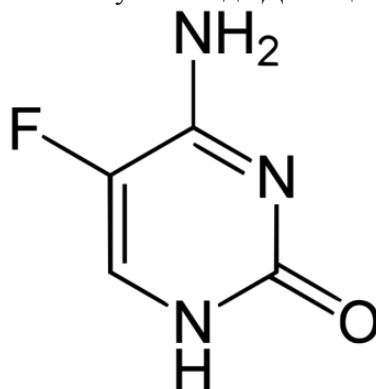


Рисунок 24 - Структурная формула 5-фторцитозина

5-фторцитозин был синтезирован в 1957 году Р.Душинским и др. в качестве агента для противоопухолевой терапии [372]. В 1963 году Е.Грунберг и соавторы обнаружили его противогрибковые свойства на экспериментальных моделях криптококкоза и кандидоза с использованием теплокровных животных [373]. Несколько лет спустя 5-фторцитозин был успешно использован для лечения системного кандидоза и криптококкового менингита у человека [374].

Установлено, что 5-фторцитозин (флуцитозин) обладает широким спектром действия, активен в отношении представителей

родов *Candida* и *Cryptococcus* [375]. Активность 5-фторцитозина против грибов *Phialophora*, *Cladosporium* и *Aspergillus* гораздо менее выражена. Он также подавляет рост и развитие простейших, принадлежащих к родам *Leishmania* и *Acanthamoeba* [375].

Благодаря своей высокой растворимости в воде и малому размеру молекулы, 5-фторцитозин обладает интересными фармакокинетическими свойствами, так как он быстро распространяется по всему организму, даже при пероральном введении [376]. 5-фторцитозин быстро и хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, проникает во все ткани, его объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме. С белками плазмы связывается незначительно.

Как правило, 5-фторцитозин вызывает незначительные побочные эффекты, хотя возможны, в виде редкого исключения, и серьезные нарушения, такие как гепатотоксичность и угнетение костного мозга с лейкопенией и тромбоцитопенией [377]. Среди других побочных эффектов встречаются сыпь, тошнота, рвота, понос и тяжелый энтероколит. Примерно у 5% больных во время лечения обратимо повышается активность печеночных ферментов. Риск побочного действия выше у больных СПИДом, при азотемии (в том числе вызванной приемом амфотерицина В), а также в тех случаях, когда сывороточная концентрация 5-фторцитозина превышает 100 мкг/мл. Удивительно, но эти побочные эффекты являются идентичными тем, которые наблюдаются при лечении 5-фторурацилом, несмотря на то, что в организме человека не вырабатывается фермент цитозиндеаминаза, который отвечает за преобразование 5-фторцитозина в 5-фторурацил в клетках грибов [378-384]. Избирательность действия 5-фторцитозина на клетки грибов объясняется тем, что клетки млекопитающих не способны превращать препарат в 5-фторурацил. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что микробиом кишечника может быть ответственен за это преобразование и наблюдаемые побочные эффекты [379].

Несмотря на многочисленные фармакологические преимущества, использование 5-фторцитозина в клинической практике сокращается из-за частого проявления природной или приобретен-

ной резистентности к этому препарату грибковыми патогенами. Таким образом, за редким исключением [385], 5-фторцитозин никогда не используется в качестве монотерапии, но всегда в комбинации с другим противогрибковыми препаратами, например, такими, как амфотерицин В [386-388]. Тем не менее, высокая нефро- и гепатотоксичность амфотерицина В приводят к увеличению гепатотоксичности 5-фторцитозина при совместной терапии, поэтому 5-фторцитозин чаще используется в комбинированной терапии с азолами.

5-фторцитозин не имеет собственной противогрибковой активности, его фунгистатические свойства зависят от его превращения в 5-фторурацил [381, 385, 389]. Препарат быстро поступает в клетку грибов с помощью специфических транспортеров, таких как цитозинпермеаза или пиримидиновых транспортеров [384, 390], прежде чем он превращается с участием цитозиндеаминазы в 5-фторурацил [381]. 5-фторурацил преобразуется в 5-фторурацил монофосфат с участием другого фермента - уридин фосфорибозилтрансферазы. 5-фторурацил монофосфат может быть затем, либо преобразован в 5-фторурацил трифосфат, который включается в РНК вместо уридинтрифосфата (рисунок 25) и ингибирует синтез белка, или преобразуется в 5-фтордезоксисуридин монофосфат, который ингибирует ключевой фермент синтеза ДНК, тимидилатсинтазу, препятствуя таким образом клеточной репликации [381].

Резистентность к 5-фторцитозину является очень распространенным явлением и может быть природной, например, у *C. tropicalis*, или приобретенной в результате селекции устойчивых мутантов после противогрибкового воздействия. У рода *Candida* от 7 до 8% клинических изолятов резистентны к 5-фторцитозину, и эта частота возрастает до 22%, когда учитываются только *non-albicans* виды *Candida* [381, 391, 392]. От одного до двух процентов клинических изолятов *Cryptococcus neoformans* также устойчивы к 5-фторцитозину [393]. Нитчатые грибы, такие как *Aspergillus* и дерматофиты, не обладают чувствительностью к 5-фторцитозину.

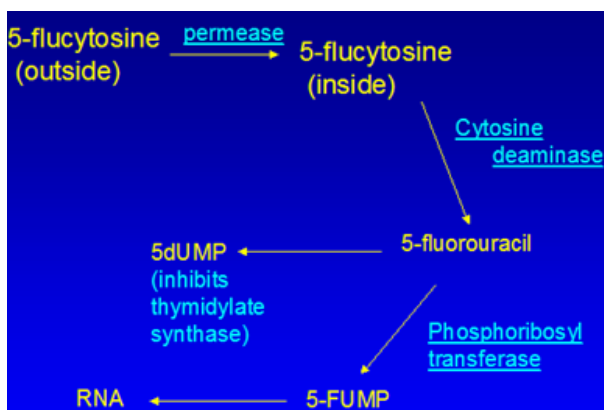
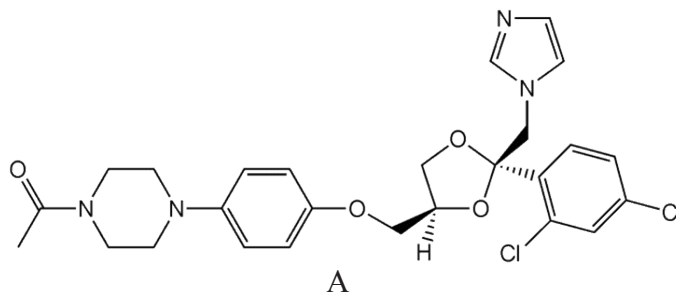


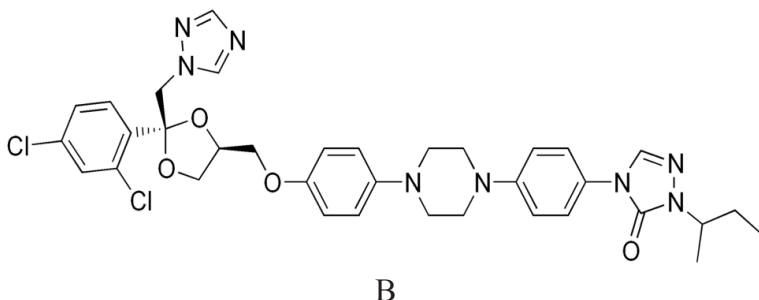
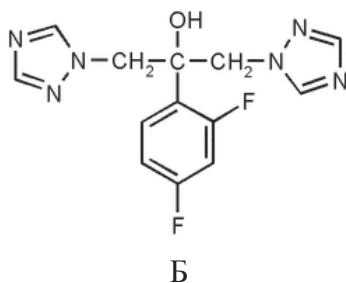
Рисунок 25 - Механизм действия 5-фторцитозина

2.5 Азолы

Азолы (производные имидазола и триазола) - многочисленная группа синтетических противогрибковых средств, наиболее часто используемых в настоящее время для системного и местного применения [394]. Азолы представляют собой циклические органические молекулы, которые могут быть разделены на две группы на основе числа атомов азота в кольце азолов: имидазолы содержат два атома азота, и триазолы содержат три атома азота (рисунок 26) [395].

В настоящее время известны следующие имидазолы: миконазол, кетоконазол, клотримазол, эконазол, омокконазол, бифоназол, бутконазол, фентиконазол, изоконазол, оксиконазол, сертакконазол, сулконазол, тиокконазол и др. В группу триазолов входят: флуконазол, итраконазол, исавуконазол, равуконазол, вориконазол, позконазол, терконазол и др. К тиазолам относится абафунгин.





Рисуно 26 - Химическая структура: А – кетоконазола, Б - флуконазола, В – итраконазола

Первый азол был синтезирован в 1944 году Вулли [396], но только в 1958 году научное сообщество начало рассматривать азолы в качестве потенциальных противогрибковых агентов. В конце 1960-х годов клотримазол, эконазол и миконазол стали доступны для лечения [397-398]. Однако их использование было ограничено только наружным применением из-за высокой токсичности при пероральном введении [398]. В 1968 году миконазол стал первым противогрибковым агентом для парентерального введения, но из-за токсичности он используется против ограниченного диапазона видов грибковых патогенов [399].

В 1981 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило новый противогрибковый препарат кетоконазол, разработанный J.L.Heeres и его коллегами [400]. Кетоконазол на протяжении последующих 10 лет был единственным противогрибковым средством для лечения системных грибковых инфекций, вызванных дрожжами. Тем не менее, этот препарат имеет несколько недостатков. Он плохо всасывается при пероральном введении и не имеет формы для

внутривенного введения. Кроме того, кетоконазол не проникает через гематоэнцефалический барьер и менее активен при лечении пациентов с иммуносупрессией [395, 401-403]. Это вызывает некоторые серьезные побочные эффекты, такие как снижение продукции тестостерона или глюкокортикоидов, а также гастро- и гепатотоксическое действие [404-406]. Наконец, для кетоканозола выявлены многочисленные взаимодействия с другими лекарственными препаратами. В связи с этим, разработаны новые азолы – триазолы (флуконазол и итраконазол), которые успешно замещают кетоконазол. Сейчас он практически утратил значение в качестве парентерального препарата из-за высокой токсичности (гепатотоксичности) и используется преимущественно местно.

Триазолы (флуконазол, итраконазол) стали стандартом для азолов и заменили амфотерицин В при лечении определенных форм системных микозов. Флуконазол в настоящее время постоянно используется для лечения кандидемии у больных с нейтропенией и является эффективным для лечения криптококкоза и отдельных форм кокцидиоидомикоза. Итраконазол обладает высоким эффектом при лечении гистоплазмоза, бластомикоза, споротрихоза, кокцидиоидомикоза, криптококкоза и некоторых форм аспергиллеза.

Флуконазол стал доступен для использования в 1990 году и имеет много преимуществ по сравнению с имидазолами. Флуконазол обладает высокой растворимостью в воде и, следовательно, может легко вводиться внутривенно. Он почти полностью всасывается через желудочно-кишечный тракт и диффундирует по всему телу, в том числе проникает в спинномозговую жидкость [407, 408]. Флуконазол рекомендуется для лечения кандидоза (орофарингеального, эзофагеального, вагинального), диссеминированного кандидоза, криптококкового менингита, кокцидиоидомикоза и кожного кандидоза. Благодаря гораздо меньшей токсичности по сравнению с интратекальным введением амфотерицина В, флуконазол стал препаратом выбора при кокцидиоидозном менингите. Благодаря фармакокинетическим свойствам, а также широкому спектру активности, флуконазол был «золотым стандартом» лечения грибковых инфекций в 1990-х годах. К сожалению, чрезмерно частое назначение этого препарата врачами для профилактики или

лечения микозов привело к увеличению резистентности грибов к азолам. Кроме того, флуконазол практически неэффективен против большинства форм плесневых грибов.

Итраконазол был одобрен FDA и введен в клиническую практику в 1992 году. Этот триазол обладает широким спектром активности в отношении патогенных грибов, сопоставимым с активностью кетоконазола, и более широким, чем флуконазол. Кроме того, он является менее токсичным, чем кетоконазол и поэтому заменил его при лечении гистоплазмоза, бластомикоза и паракокцидиомикоза. В отличие от флуконазола, итраконазол также используется для лечения инфекций, вызванных видами грибов, принадлежащими к родам *Aspergillus* и *Sporothrix* [409]. Тем не менее, итраконазол является гидрофобным и, следовательно, более токсичным, чем флуконазол. Итраконазол показан только для лечения онихомикоза, поверхностных грибковых инфекций, а в некоторых случаях - для системного аспергиллеза [410]. Новый препарат итраконазола с повышенной абсорбцией и меньшей токсичностью был одобрен FDA в 1997 [411]. Препарат итраконазола для инъекций введен в медицинскую практику в 2001 году [412].

Флуконазол и итраконазол не являются идеальными противогрибковыми препаратами, так как имеют некоторые нежелательные лекарственные взаимодействия с препаратами, которые используются в химиотерапии онкологических заболеваний или для лечения СПИДа. Эти взаимодействия могут привести к уменьшению концентрации азолов или даже к увеличению их токсичности [413]. Кроме того, итраконазол и флуконазол являются неэффективными против некоторых новых патогенов, таких как *Scedosporium*, *Fusarium* и *Mucor*. Все чаще появляются сообщения об устойчивости различных грибов к этим азолам [414].

В настоящее время разработаны новые поколения триазолов. Вориконазол и позаконазол в 2002 и 2006 годах, соответственно, были одобрены FDA. Они обладают широким спектром действия, активны против *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Trichosporon* и диморфных грибов, дерматофитов и *Cryptococcus neoformans* [415-417]. В то время как новые поколения триазолов демонстрируют более высокую эф-

фективность против *Candida* и *Aspergillus* [418] по сравнению с классическими триазоломи, их побочные эффекты и лекарственные взаимодействия сохранились и аналогичны таковым у флуконазола и итраконазола [419, 420]. Точно также, грибковые изоляты, устойчивые к классическим триазолам, проявляют перекрестную устойчивость к новым поколениям триазолов.

Азолы имеют широкий спектр противогрибкового действия, оказывая преимущественно фунгистатический эффект [394]. Азолы для системного применения активны в отношении большинства возбудителей поверхностных и инвазивных микозов, в т.ч. *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Обычно к азолам резистентны *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и зигомикетам. Препараты для местного применения при создании высоких концентраций в месте действия могут действовать фунгицидно в отношении некоторых грибов.

Флуконазол активен против большинства видов *Candida*, с абсолютным исключением *Candida krusei* и частичным исключением *Candida glabrata* и небольшого числа изолятов: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* и некоторых других видов [403,421]. Он также активен в отношении подавляющего большинства изолятов *Cryptococcus neoformans*. Флуконазол подавляет рост многих других дрожжей, в том числе *Trichosporon beigelii*, *Rhodotorula rubra* и диморфных эндемичных грибов, включая *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *H. capsulatum* и *P. brasiliensis*. Однако, флуконазол менее активен, чем итраконазол против этих диморфных грибов. Кроме того, флуконазол подавляет рост и развитие дерматомицетов, таких как *Trichophyton* и не проявляет активности в отношении грибов *Aspergillus* и *Mucor*.

Итраконазол является одним из противогрибковых препаратов, имеющих широкий спектр действия, который включает возбудители кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и др.), *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *C. neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *S. schenckii*, *P. boydii*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*,

P. brasiliensis и некоторые другие грибы [421,422]. Вместе с тем, он не активен в отношении представителей родов *Mucor*, *Fusarium* и ряда других редких грибов. Это лучшее средство против окрашенных меланином грибов, в том числе *Bipolaris*, *Exserohilum* и др. Резистентность к итраконазолу установлена для видов *Candida*, хоть и реже, чем к флуконазолу, а также для видов грибов рода *Aspergillus*.

Вориконазол имеет также чрезвычайно широкий спектр действия. Он активен против подавляющего большинства видов *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, всех видов *Aspergillus*, *Scedosporium agiospermum*, некоторых видов *Fusarium* и множества весьма редких патогенов [423]. Однако, он не активен в отношении муковых грибов, таких как *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Absidia* spp. и других. Вориконазол является препаратом выбора при лечении инвазивного аспергиллеза [424].

Позаконазол имеет широкий спектр действия, включающий *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Sporothrix*, различные виды *Mucorales* (*Zygomycetes*) и многочисленные окрашенные меланином грибы, такие как *Bipolaris* и *Exserohilum* [425]. Большинство изолятов *Aspergillus* ингибируются позаконазолом в клинически значимых концентрациях [426,427]. Приобретенная устойчивость к позаконазолу отмечена для *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans*, остальные случаи резистентности встречаются редко.

Изавуконозол был одобрен для использования в ЕС в декабре 2015 года (в марте 2015 - в США). Он обладает активностью в отношении наиболее клинически значимых дрожжей и плесневых грибов, включая *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* и *Trichosporon* spp. и избирательно - против некоторых видов *Mucorales* [428,429]. Он также высокоактивен в отношении многих редких патогенов, включая те, которые вызывают хромобластомикоз. Большое рандомизированное исследование (> 500 пациентов) показало одинаковую эффективность изавуконозола и вориконазола при лечении инвазивного аспергиллеза при наличии меньшей токсичности у изавуконозола. Изавуконозол является хорошо растворимым в воде препаратом, удобным для внутривен-

ного введения и обеспечивающим высокую биодоступность при пероральном приеме. Ударные дозы необходимы в значительной степени из-за его медленной элиминации. Изавуконозол в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными препаратами, что также обеспечивает высокую эффективность его применения.

Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida* spp., дерматомицетов, *M. furfur*. Они действуют также на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, *G. vaginalis*) и трихомонад [430].

Основные показания для применения итраконазола: дерматомикозы (эпидермофития, трихофития, микроспория), отрубевидный лишай, кандидоз пищевода, кожи и слизистых оболочек, ногтей, кандидозная паронихия, вульвовагинит, криптококкоз, аспергиллез (при резистентности или плохой переносимости амфотерицина В), псевдоаллешериоз, феогифомикоз, хромомикоз, споротрихоз, эндемичные микозы, профилактика микозов при СПИДе; флуканозола: инвазивный кандидоз, кандидоз кожи, слизистых оболочек, пищевода, кандидозная паронихия, онихомикоз, вульвовагинит, криптококкоз, дерматомикозы (эпидермофития, трихофития, микроспория), отрубевидный лишай, споротрихоз, псевдоаллешериоз, трихоспороз, некоторые эндемичные микозы; азолов для местного применения: кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит, отрубевидный лишай, эритразма, дерматомикозы (трихофития и эпидермофития гладкой кожи, кистей и стоп при ограниченных поражениях), азолы малоэффективны при онихомикозе.

Азолы воздействуют на биосинтез эргостерола путем ингибирования ключевого фермента, ланостерол-14-альфа-деметилазы системы цитохрома P450, которая отвечает за конверсию ланостерола в эргостерол и кодируется ERG11 геномом (рисунок 27) [431]. Это ингибирование происходит посредством связывания свободного атома азота азольного кольца с атомом железа гем-группы фермента. В результате кумуляции и метаболизма 14-альфа-метил-стеролов происходит синтез токсичных соединений, которые

не в состоянии успешно заменить эргостерол [430]. Некоторые азолы, например, клотримазол, непосредственно повышают проницаемость клеточной мембраны грибов, но в таких концентрациях, которые достигаются только при местном применении.

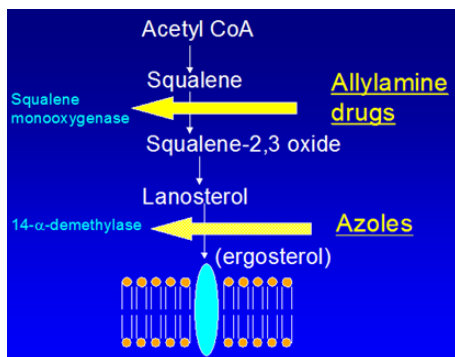


Рисунок 27 - Механизм действия азолов

При длительном применении к азолам постепенно развивается устойчивость, поэтому лечение кандидозного стоматита и эзофагита на поздних стадиях ВИЧ-инфекции со временем становится неэффективным. Основной механизм устойчивости у *Candida albicans* - накопление мутаций гена ERG11, кодирующего ланостерол-14-альфа-деметиразу [432]. В результате этих мутаций гем цитохрома перестает связываться с азолами, но остается доступным для естественного субстрата - ланостерола. Перекрестная устойчивость развивается ко всем азолам. Кроме того, у *Candida albicans* и *Candida glabrata* устойчивость к азолам может быть обусловлена выведением препарата из клетки с помощью переносчиков, в том числе АТФ-зависимых. Еще один возможный механизм устойчивости - усиление синтеза ланостерол-14-альфа-деметиразы.

Группу азолов по способу применения можно разделить на:

- азолы для системного применения — кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол;
- азолы для местного применения — бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол, кетоконазол.

Азолы для системного применения (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол) хорошо всасываются при приеме внутрь [433]. Биодоступность кетоконазола и итраконазола может значительно варьировать в зависимости от уровня кислотности в желудке и приема пищи, тогда как абсорбция флуконазола не зависит от этого. Азолы для местного применения (клотримазол, миконазол и др.) плохо абсорбируются при приеме внутрь, в связи с чем, используются для местного лечения. Эти лекарственные средства создают высокие концентрации в эпидермисе и нижележащих слоях кожи.

Флуконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах [433]. Флуконазол проникает через гематоэнцефалический барьер и гематоофтальмический барьер. Итраконазол, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Он способен также накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, гениталии, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные. В то же время, в «водные» среды, слюну, внутриглазную жидкость, итраконазол практически не проникает.

Кетоконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно желудочно-кишечным трактом [434]. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазол лишь частично метаболизируется, выводится почками, преимущественно, в неизменном виде.

Азолы для местного применения создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи, причем создаваемые концентрации превосходят МПК для основных грибов, вызывающих микозы кожи [435]. Наиболее длительно сохраняющиеся концентрации характерны для бифоназола, период полувыведения которого из кожи составляет 19–32 часа (в зависимости от ее плотности).

Наиболее частые побочные эффекты азолов системного применения включают: боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, запор, головную боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, повышение активности трансаминаз, гематологические реакции (тромбоцитопения, агранулоцитоз), аллергические реакции - кожную сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит и др. Побочные эффекты у азолов наблюдаются не так часто, как у амфотерицина В, но при длительном применении может возникнуть гепатотоксичность [436], менее выраженная, чем при использовании триазолов.

Поскольку азолы ингибируют окислительные ферменты системы цитохрома Р450 (кетоконазол > итраконазол > флуконазол), лекарственные взаимодействия являются потенциальной проблемой для азолов и других классов препаратов, которые метаболизируются с помощью подобных путей в печени [437]. Кроме того, сочетание азолов с рядом антибиотиков (рифампицин, изониазид, эритромицин, кларитромицин и др.) понижает или повышает концентрацию азолов в крови и может явиться причиной их неэффективности или токсических реакций организма [438].

2.6 Аллиламины

Аллиламины - производные N-метилнафталина, являются синтетическими противогрибковыми средствами. Первый представитель этого класса веществ - нафтифин (E)-N-метил-N-(1-нафтил метиловый)-3-фенил аллиламин, был синтезирован в 1974 году в Вене в Институте Sandoz Research. Обнаружение противогрибковой активности у нафтифина *in vitro* и *in vivo* привело к его дальнейшему продвижению в качестве лекарственного средства и с 1985 года он появился на фармацевтическом рынке как противогрибковый препарат для местного применения [439]. В результате осуществления программы по химическому преобразованию нафтифина с целью повышения его эффективности и, главное, создания форм для орального применения, был получен новый препарат – тербинафин - (E)-N-(6,6-диметил-2-гептен-4-инил)-N-метил-1-нафталенметанамина, SF-86-327, который может использоваться как местно, так и перорально [440].

К аллиламинам, применяемым для лечения микозов, в настоя-

щее время относятся тербинафин, нафтифин, бутенафин (рисунок 28). Аллиламины имеют более ограниченный спектр активности, чем азолы и триазолы, клиническое значение имеет только действие на дерматофиты, в связи с чем, основными показаниями к назначению аллиламинов являются дерматомикозы [441,442]. Тербинафин применяют местно и внутрь, нафтифин и бутенафин - только местно.

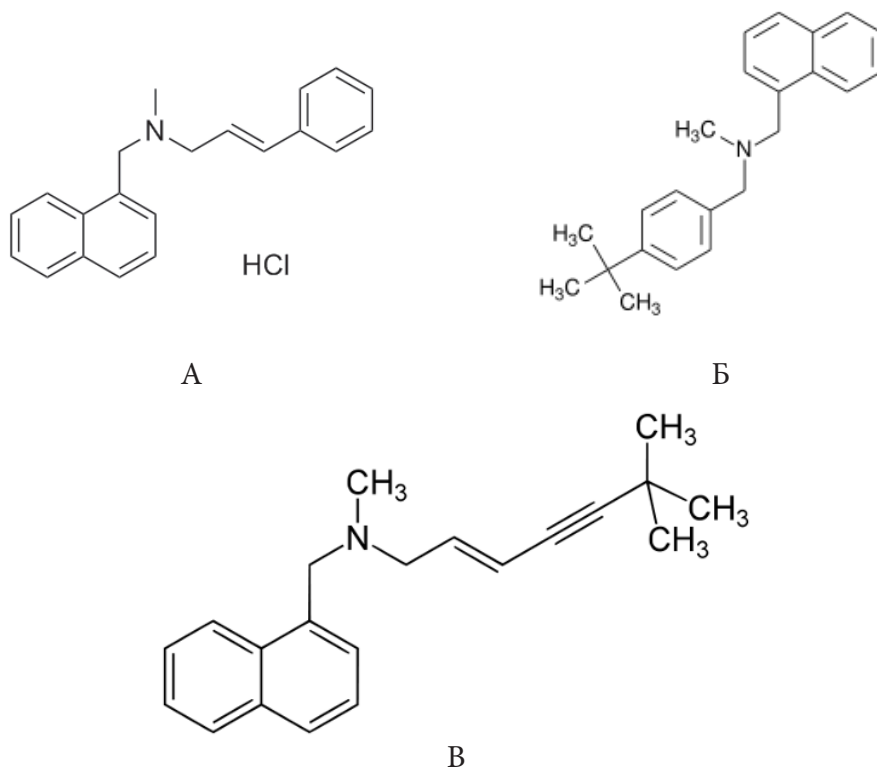


Рисунок 28 - Химическая структура: А – нафтифина, Б - бутенафина, В - тербинафина

Тербинафин обладает широким спектром фунгицидного или фунгистатического действия в отношении дерматофитов, плесневых, дрожжевых, дрожжеподобных и некоторых диморфных грибов [443-446]. Тербинафин оказывает фунгицидное действие на дерматофиты (МПК 0,06 мкг/мл) родов *Trichophyton*

spp. (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum* spp. (*M. canis*, *M. versicolor*, *M. gypseum*) и *Epidermophyton* (*E. floccosum*), дрожжеподобные грибы рода *Candida* spp. (в основном *C. albicans*), *Aspergillus* spp., возбудителя разноцветного лишая (*Malassezia furfur*), возбудителей подкожных (*Sporotrix schenckii*) и глубоких микозов (*Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*). Тербинафин действует также на некоторые простейшие (лейшмании и трипаносомы). Несмотря на такой широкий спектр противогрибковой активности тербинафина *in vitro*, клиническое значение имеет только его действие на возбудителей дерматомикозов, так как на экспериментальных моделях он оказался неэффективным при инвазивном аспергиллезе, системном споротрихозе, системном кандидозе или легочном криптококкозе.

Показания для применения аллиламинов: эпидермофития, трихофития, микроспория (при ограниченном поражении применяется местно, при распространенном — внутрь), микоз волосистой части головы (применяется внутрь), онихомикоз (применяется внутрь), хромомикоз (применяется внутрь), кандидоз кожи и отрубевидный лишай (применяется местно).

Аллиламины оказывают преимущественно фунгицидное действие. В отличие от азолов, они блокируют более ранние стадии синтеза эргостерола (рисунок 27). Механизм действия аллиламинов обусловлен ингибированием фермента скваленэпоксидазы, катализирующем вместе со скваленциклазой превращение сквалена в ланостерол. Это приводит к внутриклеточному накоплению сквалена [447-449]. Высокий уровень сквалена повышает проницаемость мембран, что приводит к нарушению клеточной организации и гибели клеток грибов [450].

Тербинафин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи. Практически полностью (на 99%) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распределяется во многие ткани. Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках,

волосяных фолликулах, волосах [446]. Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей дерматомикозов [443]. Концентрации тербинафина в роговом слое после 12 дней лечения превышают плазменные в 75 раз, а в эпидермисе и дерме - в 25 раз. Клетки крови содержат примерно 8% введенного тербинафина; он отсутствует в поту. При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5%, нафтифина — 4–6%.

Тербинафин метаболизируется в печени, выводится почками. Период полувыведения — 11–17 часов, возрастает при почечной и печеночной недостаточности. Тербинафин подвергается первой степени метаболизма, который включает не более 5% общей способности цитохрома Р450. Тем не менее, тербинафин осуществляет конкурентную ингибицию СУР2D6, что следует учитывать при совместном применении с препаратами, метаболизирующимися этими изоферментами (например, amitриптилин).

Побочными эффектами аллиламинов при приеме внутрь являются: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса, головная боль, головокружение, нейтропения, панцитопения, повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность; при наружном применении: зуд, жжение, гиперемия, сухость [441,442].

Аллиламины проявляют лекарственные взаимодействия с индукторами микросомальных ферментов печени (рифампицин и др.), которые могут усиливать метаболизм тербинафина и увеличивать его клиренс, и ингибиторами микросомальных ферментов печени (циметидин и др.), которые могут блокировать метаболизм тербинафина и понижать его клиренс [443]. Хотя, в отличие от большинства азолов, тербинафин не ингибирует систему цитохрома Р450 и, в частности, изофермент СУР3А4, тем не менее, СУР3А4 может играть некоторую роль в метаболизме тербинафина и его лекарственных взаимодействиях. Существует много метаболитов тербинафина, но среди них нет метаболитов с антифунгальной активностью.

2.7 Эхинокандины

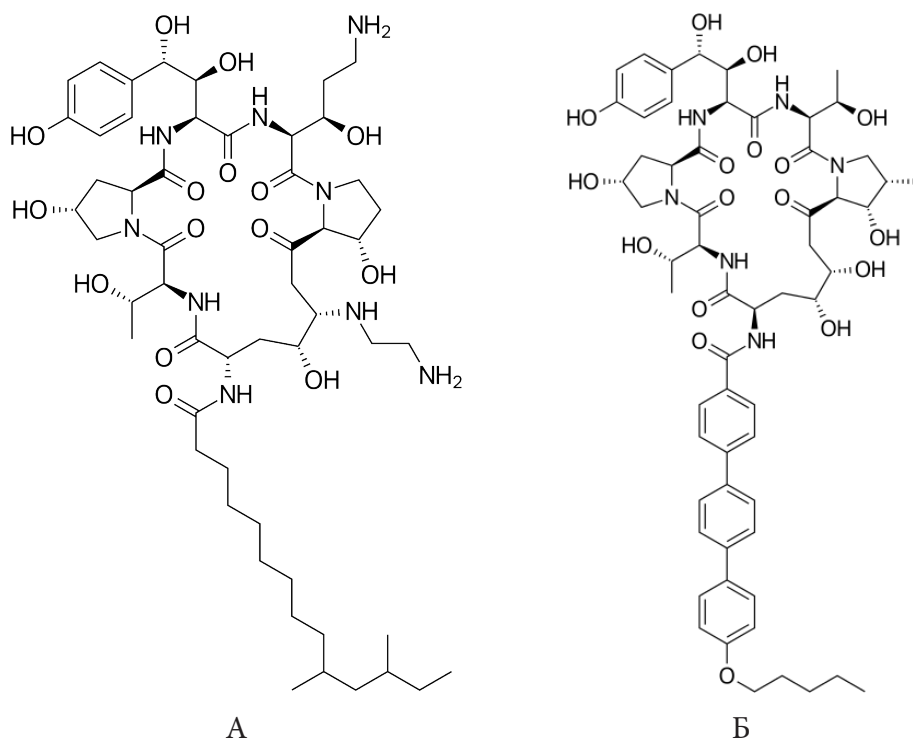
Эхинокандины - новый класс противогрибковых средств для лечения инвазивных грибковых инфекций, который был разработан в течение последних 20 лет [451]. Три представителя этой группы в настоящее время одобрены FDA для клинического использования в Соединенных Штатах, а впоследствии - Европейским агентством по оценке лекарственных средств (ЕМЕА): каспофунгин был одобрен в 2001 году FDA [452] и в 2002 году - ЕМЕА [453], микафунгин - в 2005 году и анидулафунгин - в 2006 году.

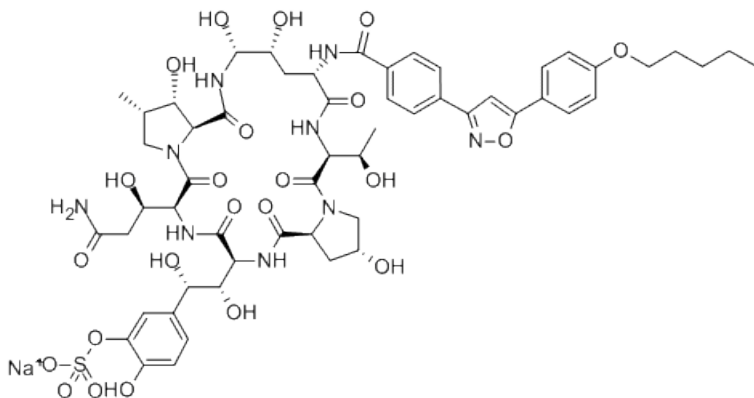
Эхинокандины - класс полусинтетических противогрибковых липопептидов, которые структурно характеризуются циклическим гексапептидным ядром, связанным с липидными боковыми цепочками разной конфигурации [454]. Установлено, что положение и конфигурация этих боковых цепей имеют решающее значение для противогрибковой активности эхинокандинов [455]. Эти липопептиды вырабатываются в природе несколькими видами грибов: *Aspergillus rugulosus* синтезирует каспофунгин В, *Zalerion arboricola* синтезирует пневмокандин В и *Papularia sphaerosperma* синтезирует папулакандин. Эхинокандины, используемые в медицинской практике, получают с помощью химической модификации природных продуктов: каспофунгин модификацией пневмокандина В0, образуемого *Glarea lozoyensis*, микафунгин – гексапептида FR901370, образуемого *Coleophoma empedra* и анидулафунгин - эхинокандина В0, образуемого *Aspergillus nidulans* (рисунок 29) [456-458].

Эхинокандины являются уникальными химическими соединениями не только благодаря спектру активности и фармакологическим свойствам, но и из-за мишени их противогрибкового действия. На протяжении многих лет клеточная стенка грибов считалась перспективной мишенью для разработки новых противогрибковых молекул [459]. Клеточная стенка грибов содержит элементы, которые не имеют аналогов в клеточной мембране человека. Её целостность является необходимой для выживания грибов, поскольку она обеспечивает физический барьер против иммунных клеток-хозяев или против других микроорганизмов.

Целостность клеточной стенки также отвечает за осмолярность гомеостаза и поддержание формы и размера клеток. Клеточная стенка необходима для осуществления ферментативных реакций и является важной для межклеточной коммуникации. Внутренний слой клеточной стенки грибов состоит из 1,3- β -D-глюкана и хитина, в который включены некоторые маннопротеины. Глюкан является важным углеводным компонентом всех клеточных стенок у грибов и составляет 30-60% клеточной стенки у представителей *Candida* и *Saccharomyces*. Изменения в составе клеточной стенки могут привести к осмотической нестабильности и возможному лизису клеток.

Эхинокандины являются неконкурентными ингибиторами 1,3- β -D-глюкансинтазы, фермента, который катализирует полимеризацию уридин-дифосфат-глюкозы в 1,3- β -D-глюкан, один из структурных компонентов, ответственных за поддержание целостности и жесткости грибковой клеточной стенки [460-462].





В

Рисунок 29 - Химическая структура: А - каспофунгина, Б - анидулафунгина, В - микафунгина

1,3- β -D-глюкансинтаза состоит из активирующей и каталитической субъединиц, кодируемых генами FKS. У большинства грибов, два FKS гена находятся в пределах одного генома. В модельном организме *Saccharomyces cerevisiae* было показано, что индукция гена FKS1 происходит в фазу вегетативного роста, а гена FKS2 в период споруляции [463]. Эхинокандины способны ингибировать обе изоформы фермента [464-466]. Ингибирование 1,3- β -D-глюкансинтазы приводит к нарушению образования 1,3- β -D-глюкана в клеточной стенке грибов, её дестабилизации и к утечке внутриклеточных компонентов, в результате чего наступает лизис клеток грибов (рисунок 30) [467]. Важно отметить, что клетки человека не содержат 1,3- β -D-глюкан, таким образом, эхинокандины не обладают прямой токсичностью по отношению к клеткам человека [455, 457, 468].

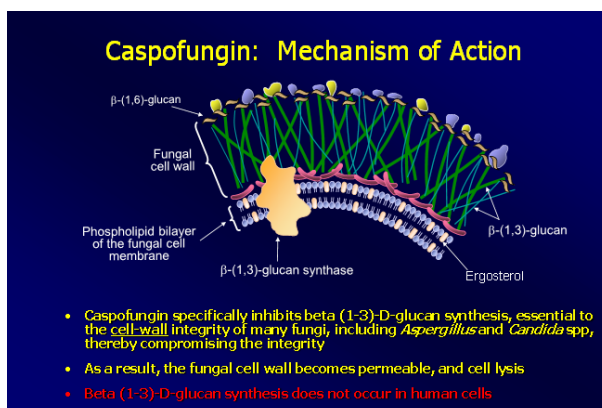


Рисунок 30 - Механизм действия эхинокандинов

Эхинокандины активны против большинства видов грибов, в том числе видов *Candida* и *Aspergillus*. Интересно, что эхинокандины первоначально были разработаны отчасти потому, что обладали эффективностью против грибов рода *Pneumocystis* [457,469]. До сих пор еще не установлено, почему эти молекулы являются фунгицидными для *Candida*, но в отношении *Aspergillus* проявляют только фунгистатическое действие [461,469]. Кроме того, фунгицидная активность эхинокандинов является видовой и может изменяться в пределах рода *Candida* [464]. Также существует несколько видов грибов, для которых эхинокандины неэффективны. Такие виды включают *Cryptococcus neoformans* или виды, относящиеся к родам *Trichophyton* и *Fusarium* [470]. Другие виды, такие как *Scedosporium apiospermum*, *S. prolificans* и *Cladophialophora bantiana*, имеют промежуточную чувствительность к эхинокандинам [467]. Тем не менее, эхинокандины составляют хорошую альтернативу для борьбы с грибковыми инфекциями и успешного лечения заболеваний, для которых классическая терапия азолами или полиенами является неудачной [471]. Поэтому каспофунгин рекомендуется для лечения кандидемии и инвазивного кандидоза, для профилактики грибковой инфекции, а также для лечения инвазивного аспергиллеза, при которых итраконазол, вориконазол, или амфотерицин В неэффективны. Микафунгин используется для лечения кандидемии и особенно рекомендуется для грибковой про-

филактики инфекции у больных после трансплантации костного мозга. Анидулафунгин не имеет особых показаний, но его преимуществом является медленный распад в организме, он может быть использован у больных с печеночной или почечной недостаточностью [472, 473].

Во многом избирательная активность эхинокандинов объясняется разным количественным содержанием 1,3- β -D-глюкана в клеточной стенке грибов. 1,3- β -D-глюкан является более преобладающим в клеточных стенках видов *Candida* и *Aspergillus* (особенно *C. albicans* и *A. fumigatus*), чем у дрожжевых форм диморфных грибов. Аналогично, клеточные стенки мицелиальных форм *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и *Paracoccidioides brasiliensis* содержат значительное количество 1,3- β -D-глюкана, в то время как зигомицеты лишены этого целевого компонента. Тем не менее, эти характеристики не всегда связаны с активностью эхинокандинов. Например, клеточная стенка *Cryptococcus neoformans* содержит 1,3- β -D-глюкан, но эхинокандины проявляют низкую активность против этого патогена. Это говорит о том, что, скорее всего, существуют дополнительные (или альтернативные) компоненты механизма действия эхинокандинов [466, 474].

Резистентность к эхинокандинам является редким явлением [475]. Например, подсчитано, что более 97% клинических изолятов, относящихся к роду *Candida*, восприимчивы к этим препаратам [476, 459]. Устойчивость к эхинокандинам возникает в результате мутации гена FKS1, который кодирует большую субъединицу 1,3- β -D-глюкансинтазы. В противоположность приобретенной устойчивости к другим грибам, резистентность *Cryptococcus neoformans* не связана с мутацией FKS1 или FKS2. Действительно, 1,3- β -D-глюкансинтаза *C. neoformans* ингибируется эхинокандинами, но эти дрожжи все-таки способны расти при наличии высоких концентраций этих препаратов. Резистентность *C. neoformans* к эхинокандинам, возможно, связана с определенным составом полисахаридов клеточных стенок у этого вида [477].

Эхинокандины плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта из-за их высокого молекулярного веса и поэтому используются только внутривенно. Молекулы эхинокандинов обладают

низкой токсичностью, очень редко сообщается об их побочных эффектах, они характеризуются медленной химической деградацией, поэтому для лечения достаточно ежедневной инъекции. В отличие от других противогрибковых препаратов, взаимодействия между эхинокандинами и другими препаратами редки [451]. Комбинированная терапия совместно эхинокандинами и амфотерицином В или азолами часто приводит к синергетическому, или, по крайней мере, аддитивному эффекту [459, 477].

Цилофунгин был первым из эхинокандинов, который прошел первую фазу клинических испытаний в связи с высокой активностью в отношении *Candida* spp. [451,471], но его разработка была приостановлена из-за токсичности при внутривенном применении. Каспофунгина ацетат был первым из эхинокандинов, для которого было получено разрешение на продажу в ряде стран для лечения инвазивного аспергиллеза и кандидоза, резистентных к стандартной терапии или с непереносимостью других антифунгальных препаратов [478]. Каспофунгин представляет собой полусинтетическое липопептидное соединение, диацетат пневмокандина В0 с молекулярной массой 1213, синтезированное из продукта ферментации *Glarea lozoyensis*. Каспофунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., в т.ч. штаммов, резистентных к азолам (флуконазолу, итраконазолу) и амфотерицину В, и фунгистатической активностью в отношении *Aspergillus* spp. [479]. Этот препарат активен также в отношении вегетативных форм *Pneumocystis carinii*. Минимальные ингибирующие концентрации для *Candida* spp. обычно ниже 1 мкг/мл для большинства изолятов. Исключение составляют *Candida parapsilosis* и *C. guilliermondii*. Минимальные эффективные концентрации микафунгина и анидулафунгина в 2-10 раз ниже, чем каспофунгина [475,480].

Каспофунгин показан для лечения кандидоза пищевода, инвазивных кандидозов (в т.ч. кандидемии у пациентов с нейтропенией) и инвазивного аспергиллеза при неэффективности или непереносимости других видов терапии (амфотерицин В, амфотерицин В на липидных носителях и/или итраконазол).

Каспофунгин применяется только парентерально, т.к. биодоступность при пероральном приеме составляет не более 1%. После

внутривенной инфузии препарата его высокие концентрации наблюдаются в плазме, легких, печени, селезенке, кишечнике, содержатся в равных концентрациях в плазме и легких и в более низких концентрациях в других тканях. В моче, спинномозговой жидкости (ликворе) и стекловидном теле концентрации незначительны. Продукты распада выводятся из организма медленно, в течение многих дней, в первую очередь - через желчь [471,477,478]. Среди эхинокандинов, анидулафунгин является уникальным, так как выводится из организма почти исключительно путем медленной химической деградации, а не претерпевает метаболизм в печени. Анидулафунгин имеет меньшую степень связывания с белками, более длительный период полувыведения и больший объем распределения, чем микафунгин [480].

Поскольку в клетках млекопитающих 1,3- β -D-глюкан не содержится, каспофунгин оказывает действие только на грибы, в связи с чем, его отличает хорошая переносимость и небольшое количество нежелательных реакций (обычно не требующих отмены терапии), таких как лихорадка, головная боль, боль в животе, рвота. Имеются сообщения о редких случаях возникновения на фоне применения каспофунгина аллергических реакций (сыпь, отек лица, зуд, ощущение жара, бронхоспазм) и анафилаксии [477].

Эхинокандины в меньшей степени, чем азолы, взаимодействуют с другими лекарственными соединениями, что также важно для их эффективного применения [477,478]. Исследования *in vitro* показали, что каспофунгин не является ингибитором или субстратом каких-либо ферментов системы цитохрома P450. Испытаниями на здоровых добровольцах показано, что каспофунгин не взаимодействует с другими антифунгальными препаратами (итраконазолом или амфотерицином В). Когда каспофунгин назначают вместе с индукторами лекарственного клиренса, такими как рифампицин, дексаметазон, карбамазепин, то доза каспофунгина может быть увеличена до 70 мг, если нет адекватного клинического ответа. Отсутствуют какие-либо данные о возможности применения каспофунгина параллельно с циклоспорином, поэтому такое сочетание пока не рекомендуют.

2.8 Другие противогрибковые вещества

Гризеофульвин - одно из первых противогрибковых средств природного происхождения – антибиотик, продуцируемый плесневым грибом *Penicillium nigricans (griseofulvum)* [481]. По химической структуре представляет собой 7-хлор-2,4,6-триметокси-6-метилгрizen-2-дион-3,4 (рисунок 31).

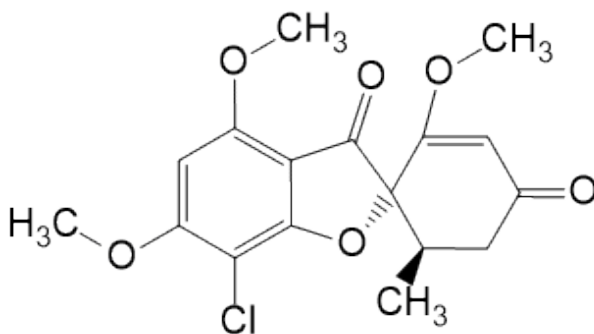


Рисунок 31- Химическая структура гризеофульвина

Гризеофульвин до сих пор остается одним из основных средств лечения дерматомикозов, применяется внутрь и местно [481]. Важной особенностью гризеофульвина является его эффективность при приеме внутрь. Он активен *in vitro* фунгистатически против большинства дерматофитов (*Microsporum*, *Epidermophyton* и *Trichophyton*) и в течение долгого времени был средством выбора для лечения хронических инфекций, вызванных этими грибами (например, инфекции ногтей, возбудитель *Trichophyton rubrum*) [482]. На другие грибы и бактерии препарат не действует. Он до сих пор используется, но в настоящее время уступает свои позиции новым азольным противогрибковым агентам. При дерматофитиях гризеофульвин нередко бывает неэффективным, хотя *in vitro* возбудители, выделенные у таких больных, оказываются чувствительными к нему. Лучше всего лечению этим препаратом поддаются дерматофития волосистой части головы (*Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Trichophyton schoenleinii* и *Trichophyton verrucosum*), дерматофития туловища, паховая дерматофития

(*Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum* и *Epidermophyton floccosum*), дерматофития кистей (*Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*) и дерматофития бороды и усов (*Trichophyton* spp.). Кроме того, гризеофульвин весьма эффективен при дерматофитии и онихомикозе стоп (*Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*) [483]. При инфекциях, вызванных *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*, могут потребоваться более высокие дозы гризеофульвина. В очень высоких дозах гризеофульвин тератогенен и канцерогенен у лабораторных животных, поэтому его не следует использовать при легких инфекциях, поддающихся местному лечению. При поражении подкожной клетчатки, глубоких микозах и кандидозе гризеофульвин неэффективен.

Гризеофульвин ингибирует митоз грибковой клетки в метафазе, нарушает синтез ДНК и, соответственно, клеточное деление у грибов, что морфологически проявляется образованием многоядерных клеток [483]. Более подробно действие препарата изучено на клетках млекопитающих. В высоких концентрациях он препятствует полимеризации микротрубочек, нарушая тем самым образование митотического веретена. Таким образом, по механизму действия гризеофульвин напоминает колхицин, винбластин и винкристин, но связывается с иными участками белков микротрубочек.

Тяжелые осложнения при использовании гризеофульвина возникают очень редко [484]. Из незначительных побочных эффектов встречается головная боль, иногда достаточно сильная, но обычно проходящая без отмены лечения. Описаны и другие неврологические нарушения — нейропатия, сонливость, спутанность сознания, трудности при выполнении привычных действий, усталость, обмороки, головокружение, нечеткость зрения, преходящий отек желтого пятна, усиление действия алкоголя. Со стороны ЖКТ возможны тошнота, рвота, понос, изжога, метеоризм, сухость во рту и заеда. Отмечено гепатотоксическое действие [485]. Из гематологических нарушений встречаются лейкопения, нейтропения, базофильная зернистость эритроцитов и моноцитоз. Часто наблюдаются альбуминурия и цилиндрурия; почечная недостаточность не

характерна. Возможно поражение кожи — холодовая и тепловая крапивница, фотосенсибилизация, гиперемия, сыпь, напоминающая красный плоский лишай и полиморфную экссудативную эритему, везикулярная и кореподобная сыпь. В редких случаях развивается сывороточная болезнь и тяжелый отек Квинке.

Сывороточная концентрация гризеофульвина подвержена значительным колебаниям. После приема препарата в дозе 0,5 г максимальная сывороточная концентрация составляет 1 мкг/мл и достигается через 4 часа. Всасывание зависит от скорости растворения препарата, в настоящее время применяют в основном высокодисперсный и сверхвысокодисперсный гризеофульвин.

Гризеофульвин откладывается в молодых кератиноцитах. По мере их дифференцировки он прочно связывается с кератином, препятствуя грибковой инфекции. Таким образом, на вновь растущие волосы и ногти инфекция не распространяется. Выздоровление наступает по мере слущивания пораженных ороговевших кератиноцитов и замены их здоровыми. В роговом слое эпидермиса гризеофульвин определяется уже через 4-8 часов после приема внутрь. Значительную роль в проникновении гризеофульвина в роговой слой играют потоотделение и транспорт воды через кожу [481]. В другие ткани, а также в биологические жидкости попадает лишь очень незначительная часть препарата.

Гризеофульвин индуцирует цитохром P450, поэтому может усиливать метаболизм в печени и, следовательно, ослаблять действие: непрямых антикоагулянтов группы кумарина (необходим контроль протромбинового времени, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта); пероральных антидиабетических препаратов, (контроль уровня глюкозы в крови с возможной коррекцией дозы противодиабетических препаратов); теofilлина (мониторинг его концентрации в крови с возможной коррекцией дозы).

Йодид калия используется перорально (1 г/мл) в виде насыщенного раствора для лечения кожного и кожно-лимфатического споротрихоза, хотя он *in vitro* не активен в отношении *Sporothrix schenckii* [486]. Механизм действия точно неизвестен. Быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечный

тракт. Распределяется преимущественно в щитовидную железу. Накапливается также в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах. Концентрации в слюне, желудочном соке и грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови. Экскретируется в основном почками.

Препарат принимают внутрь; он имеет горький вкус, вызывает тошноту, горькую отрыжку и слюнотечение. Лечение продолжают до уплощения всех кожных очагов и заживления язв (минимальная длительность - 6 недель). Во время лечения часто наблюдается постепенное увеличение слюнных и слезных желез, а у взрослых - S-угреподобная сыпь на верхней части груди. При сочетании с препаратами калия или калийсберегающими диуретиками возможно развитие гиперкалиемии.

Аморолфин - синтетический антимикотик для местного применения, являющийся производным морфолина. В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры клеточной мембраны грибов [486]. Характеризуется широким спектром противогрибковой активности. К нему чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *Malassezia* spp., *Cryptococcus* spp. и ряд других грибов. При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и не имеет клинического значения. Системные антимикотики усиливают лечебный эффект аморолфина.

Показаниями к применению аморолфина являются: онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки), и его профилактика.

Побочные реакции при применении аморолфина - местные: жжение, зуд или раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей (редко).

Циклопирокс - синтетический противогрибковый препарат для местного применения, имеющий широкий спектр активности. К циклопироксу чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *M. furfur*, *Cladosporium* spp. и многие другие грибы [486]. Действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные

бактерии, микоплазмы и трихомонады, однако это не имеет практического значения. Механизм действия циклопирокса не установлен. При местном применении быстро проникает в различные слои кожи и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, в 20–30 раз превышающие МПК для основных возбудителей поверхностных микозов. При нанесении на обширные участки может незначительно всасываться (в крови обнаруживается 1,3% дозы), на 94–97% связывается с белками плазмы, выводится почками. Период полувыведения – 1,7 часа. Системные антимикотики усиливают лечебный эффект циклопирокса.

Показаниями к применению циклопирокса являются: дерматомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами, онихомикоз (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки), грибковый вагинит и вульвовагинит, профилактика грибковых инфекций стоп.

Побочные реакции при применении аморолфина – местные: жжение, зуд, раздражение, шелушение или гиперемия кожи.

Ундециленовая кислота (10-ундециеновая кислота) - ненасыщенная карбоновая кислота, содержащая 11 атомов углерода [487]. Она представляет собой желтую жидкость с характерным прогорклым запахом. Ундециленовая кислота оказывает преимущественно фунгистатическое действие, хотя при длительном применении в высоких концентрациях может оказывать фунгицидный эффект. Она активна в отношении многих грибов, в том числе дерматофитов. Ундециленовую кислоту применяют при разных грибковых инфекциях кожи, в первую очередь при дерматофитии стоп. Раздражение кожи и сенсibilизация не характерны. При дерматофитии стоп ундециленовая кислота препятствует росту возбудителя, однако даже активное лечение зачастую оказывается безуспешным. Клиническое излечение наблюдается в лучшем случае у 50% больных, то есть намного реже, чем при лечении имидазолами, галпрогином и толнафтатом. При дерматофитии волосистой части головы эффективность ундециленовой кислоты невелика, и с этой целью препарат уже не используют. Кроме того, ундециленовую кислоту разрешено применять при опрелостях, паховой дерматофитии и других незначительных поражениях кожи.

Декамин - 1,10 - декаметилен - бис - (4 - аминохинальдиний-хлорид). Декамин является бисчетвертичным аммониевым соединением, оказывающим местное антибактериальное и фунгицидное действие. Он эффективен при местном применении против различных микроорганизмов и патогенных грибов [488]. Назначают при заболеваниях, вызванных дрожжеподобными грибами *Candida albicans*: кандидозном стоматите, кандидозе кожи, ногтевых валиков и ногтей (паронихии); а также при эпидермофитии стоп и воспалительных процессах в полости рта и глотки (ангины, тонзиллиты, стоматиты, фарингиты, глосситы и афтозные язвы).

3 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Грибковые инфекции бывают поверхностными и глубокими. Соответственно, противогрибковые средства могут быть разделены на две группы — препараты для местного применения и препараты для системного использования, хотя это деление достаточно условно. Так, триазолы, имидазолы и полиеновые антибиотики назначают и системно, и местно. С другой стороны, при многих поверхностных грибковых инфекциях используют лекарственные средства, как для местного, так и системного использования.

Поверхностные микозы, вызываемые нитчатými и дрожжеподобными грибами, являются наиболее распространенными грибковыми инфекциями. До 20% населения земного шара страдают от грибковых инфекций кожи паховой области («Джок» зуд, или паховый дерматомикоз) или тела (стригуций лишай, или опоясывающий лишай *Согrois*), которые, как правило, появляются в виде красных и зудящих областей на коже. По данным ВОЗ до 20% населения также имеют микозы стоп, возбудителями которых являются дерматофитные грибы [489].

Микозы кожи и ногтей представляют собой серьезную проблему в большей степени социального, нежели медицинского характера, способную негативно влиять на качество жизни пациентов. При неправильной и неэффективной терапии отдельные формы грибковых поражений становятся устойчивыми даже к самым современным методам лечения, что может привести не только к распространению, но и к хронизации грибкового процесса.

До появления в медицинской практике противогрибковых препаратов, для терапии наружных микозов использовали различные антисептики. Многие из старых препаратов, таких, как генциановый фиолетовый, карболовый фуксин, акризорцин, триацетин, сера, йод и аминакрин, сейчас почти не используются. В настоящее время в распоряжении дерматологов имеются разнообразные современные антимикотические средства, что в значительной степени облегчает лечение этих заболеваний [490].

На фармацевтическом рынке на долю наружных противогрибковых препаратов, приходится более 90% продаж всех антимикотиков в натуральном и стоимостном выражении. Согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации АТХ (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), международной системы классификации лекарственных средств, которая ведётся Всемирной организацией здравоохранения, противогрибковые препараты для наружного применения представлены группой D01, которая в свою очередь подразделяется на подгруппы [491]: D01А Противогрибковые препараты для местного применения и D01В Противогрибковые препараты для системного применения. Подгруппа D01А в свою очередь классифицируется на разделы: D01АА Антибиотики (D01АА01 Нистатин, D01АА02 Натамицин, D01АА03 Гахицицин, D01АА04 Пецилоцин, D01АА06 Мепартрицин, D01АА07 Пирролнитрин, D01АА08 Гризеофульвин и др.), D01АС Производные имидазола и триазола (D01АС01 Клотримазол, D01АС02 Миконазол, D01АС03 Эконазол, D01АС04 Хлормидазол, D01АС05 Изоконазол, D01АС06 Тиабендазол, D01АС07 Тикоконазол, D01АС08 Кетоконазол, D01АС09 Сулкоконазол, D01АС10 Бифоназол, D01АС11 Оксиконазол, D01АС12 Фентиконазол, D01АС13 Омоконазол, D01АС14 Сертаконазол, D01АС15 Флуконазол, D01АС16 Флутримазол, D01АС17 Эберконазол, D01АС18 Луликоназол, D01АС19 Эфинаконазол и др.), D01АЕ Прочие противогрибковые препараты для местного применения (D01АЕ01 Бромохлоросалициланилид, D01АЕ02 Метилрозанилин, D01АЕ03 Трибромометакрезол, D01АЕ04 Ундециленовая кислота, D01АЕ05 Полиноксиллин, D01АЕ06 2-(4-хлорфенокси)-этанол, D01АЕ07 Хлорфенезин, D01АЕ08 Тиклатон, D01АЕ09 Сульбентин, D01АЕ10 Этил гидроксibenзоат, D01АЕ11 Галопрогин, D01АЕ12 Салициловая кислота, D01АЕ13 Селена сульфид, D01АЕ14 Циклопирокс, D01АЕ15 Тербинафин, D01АЕ16 Аморолфин, D01АЕ17 Димазол, D01АЕ18 Толнафат, D01АЕ19 Толциклат, D01АЕ20 Противогрибковые препараты для местного назначения другие в комбинации, D01АЕ21 Флуцитозин, D01АЕ22 Нафтифин, D01АЕ23 Бутенафин и др.).

Таким образом, согласно классификации ВОЗ, выделяют три основные группы противогрибковых препаратов для местного применения: антибиотики, азолы и прочие препараты. Характеристика основных противогрибковых средств для местного применения и их производители представлены в таблице 6.

3.1 Антибиотики

В основном для местного применения используются противогрибковые препараты на основе полиеновых антибиотиков, которые имеют широкий спектр действия и высокую активность в отношении возбудителей кандидозов и ряда нитчатых грибов, вызывающих поверхностные инфекции кожи [489, 490, 492-494]

Наличие высокой токсичности у полиеновых антибиотиков не является препятствием для их наружного применения, так как они не проникают через поверхность кожи и не всасываются в желудочно-кишечном тракте. Одним из важных преимуществ данных препаратов, несмотря на их широкое применение, является низкий уровень резистентности к ним патогенных грибов.

Нистатин (торговые названия Нистан, Нистат, Антикандин, Фунгицидин, Фунгистатин, Микостатин, Моронал, Нистафунгин и др.) используют только при кандидозе и выпускают в виде лекарственных форм для нанесения на кожу, интравагинального применения и приема внутрь. При поражении ногтей, гиперкератозе и корках нистатин неэффективен.

Лекарственные формы нистатина для местного применения - мази, кремы, пасты, суспензии, влагалищные таблетки и присыпки содержат 100000 ЕД/г/мл нистатина, суппозитории - 250000-500000 ЕД/г. Кроме того, нистатин входит в состав комбинированных препаратов, содержащих также антибактериальные средства и глюкокортикоиды.

Кремы и мази на основе нистатина наносят 2 раза в сутки. При мокнущих поражениях предпочтительны присыпки, которые наносят 2-3 раза в сутки. Влагалищные таблетки с нистатином вводятся 1 раз в день в течение 2 недель. Они хорошо переносятся, но менее эффективны при кандидозном вульвовагините, чем имида-

золы и триазолы. Суппозитории применяют 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения 10-14 дней. Суспензию нистатина назначают 4 раза в сутки. Для новорожденных доза составляет 1 мл, для грудных детей - 2 мл, для подростков и взрослых – 4-6 мл. Суспензия нистатина имеет горький вкус и иногда вызывает тошноту, но в остальном переносится хорошо.

Ранее нистатин использовали в виде таблеток для приема внутрь (по 500000 ЕД) для снижения колонизации кишечника грибами рода *Candida*. Считалось, что таким образом можно предупредить рецидивы кандидозного вульвовагинита и снизить риск кандидоза ЖКТ у больных с нейтропенией. Однако, проведенные исследования не подтвердили эффективность такого лечения. В ЖКТ, во влагалище и с поверхности кожи нистатин, как и все полиены, не всасывается.

Аллергические реакции на нистатин крайне редки.

Леворин (торговое название Леворидон) сходен с нистатином по спектру активности, фармакокинетике и показаниям к применению. Существует мнение, что в отдельных случаях леворин действует при клинической неэффективности нистатина, однако это не подтверждено сравнительными контролируруемыми клиническими исследованиями.

Леворин выпускается в виде мази (500000 ЕД/г) и *вагинальных таблеток (свечей)* с активностью 250000-500000 ЕД/г. Основные показания к местному применению: паронихии, межпальцевые эрозии, поражения складок кожи.

Леворин применяют наружно в виде мази, смазывая пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 10-15 дней. Вагинальные таблетки или свечи используют 2 раза в день в течение 14 дней. Леворин применяют местно также в виде водной взвеси (разведенной в соотношении 1:500). При поражении слизистой оболочки полости рта водную суспензию леворина используют для полоскания 2-3 раза в сутки; при заболеваниях половых органов у женщин – для смачивания тампонов. Длительность лечения – 15-20 дней.

При местном применении препарат может вызвать местнораз-

дражающее действие, дерматит и аллергические реакции (чаще проявляющиеся кожным зудом).

Натамицин (торговые названия Пимафуцин, Примафунгин, Экофуцин) по сравнению с нистатином имеет более широкий спектр активности: действует не только на *Candida*, но также на фузарии и трихомонады. Как и нистатин, применяется местно и внутрь. Показания для местного применения натамицина: кандидозы кожи и слизистых оболочек, кандидозный вульвовагинит и баланопостит, глазные грибковые инфекции - конъюнктивит, блефарит, кератит (кандидозной или фузариозной природы).

Для местного применения выпускают вагинальные свечи по 0,1 г, 2% крем, 2,5% суспензию, 1% глазную мазь, 5% глазную суспензию. Натамицин входит в состав комбинированного препарата «Пимафукорт», который выпускают в виде мази, крема, лосьона и используют при дерматозах бактериально-грибковой этиологии. Мазь и крем «Пимафукорт» содержат: натамицин - 10 мг, неомицин - 3,5 мг, гидрокортизон-17-бутират -10 мг; лосьон содержит: натамицин - 10 мг, неомицин - 1,75 мг, гидрокортизон-17-бутират - 5 мг.

Свечи применяют 1 раз в день в течение 6-9 суток. Крем или суспензию наносят на пораженную поверхность кожи, ногтей 1-4 раза в сутки в течение 2-3 недель.

Как и все полиены натамицин практически не всасывается через неповрежденную кожу и с поверхности слизистых оболочек. При наружном применении в месте нанесения может возникнуть раздражение и жжение.

Амфотерицин В (торговые названия Амфостат, Фунгизон, Фунгилин, Амфолип, Амфоцил, Амбизом, Фундизон, Сарамидецин, Венцидин и др.) является ценным противогрибковым препаратом для системного применения, однако выпускаются также препараты на его основе для наружного применения.

Препараты амфотерицина В для местного применения (лосьон, крем и мазь, содержащие 3% действующего вещества, 30000 ЕД/г) назначают при кандидозе кожи и слизистых. Препараты наносят 2-4 раза в сутки. Курс лечения при кандидозе складок кожи -

1-3 недели, при опрелости у детей - 1-2 недели, при поражении межпальцевых промежутков и паронихии - 2-4 недели. В случае применения мази может возникать ощущение жжения, покалывания, гиперемия кожи; редко - сухость кожи.

3.2 Производные имидазола и триазола

Азольные препараты являются наиболее многочисленной и часто применяемой группой противогрибковых средств, в связи с их высокой эффективностью. В настоящее время – это также самая разрабатываемая группа противогрибковых препаратов. Имидазолы и триазолы используются как местно, так и системно. Для многих противогрибковых азолов разработаны эффективные лекарственные формы для местного применения – лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек. Они активны в отношении *Candida spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, в ряде случаев против *Malassezia furfur*.

Местно азолы назначают при дерматофитиях (дерматофитии туловища и стоп, паховой дерматофитии), разноцветном лишае, кандидозе кожи и слизистых [489,490, 493-496].

У дерматофитов устойчивость к этим противогрибковым средствам возникает редко. Их следует наносить 2 раза в сутки в течение 3-6 недель. *In vitro* азолы проявляют также небольшую антибактериальную активность, которая не имеет клинического значения. Обычно при наружном применении азолов осложнения являются редкими, описаны случаи покраснения или раздражения кожи.

Для лечения кандидозного вульвовагинита разработаны влагалищные кремы, свечи и таблетки с азолами. Все они вводятся 1 раз в сутки, обычно на ночь, чтобы обеспечить более длительное нахождение препарата во влагалище. Большинство влагалищных кремов вводят в количестве 5 г. Таблетки клотримазола, свечи с миконазолом и терконазоловый крем производятся в двух вариантах: с высоким и низким содержанием препарата. Чем выше содержание препарата, тем короче курс лечения. Все средства для интравагинального применения вводят в течение 3-7 суток, за ис-

ключением таблеток клотримазола по 500 мг и тиоконазоловой мази, которые назначают однократно. Примерно 3-10% препарата попадает из влагалища в системный кровоток. Самый частый побочный эффект — зуд и жжение во влагалище. Из-за химического сходства все эти препараты способны вызывать перекрестные аллергические реакции.

Для местного применения разработаны препараты на основе имидазолов I поколения (клотримазола, миконазола, изоконазола, бифоназола, амиказола), II поколения (эконазола, тиоконазола, бутконазола, фентиконазола), III поколения (оксиконазола, сулконазола), триазолов (терконазола, фторконазола и др.) [497-507].

Клотримазол (торговые названия Канестен, Кандид, Канизон, Кандисан, Кломазол, Ганестен, Эмпеид, Имидил, Имазол-кремпаста, Клофан, Лотридерм, Лотримин, Микоспорин, Панмикол, Алокандп, Антифунгол, Дигнотриманол, Йенамазол, Кандибене, Овис, Менстан, Микохауг, Фактодин, Фунгинал, Фунгина, Фунгицип, Гинелотримин, Антифунгол, Амиклон, Викадерм и др.) является наиболее широко используемым противогрибковым азольным препаратом в связи с успешным соотношением цены и качества. Клотримазол активен в отношении патогенных дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дрожжевых грибов рода *Candida* (включая *Candida glabrata*) и рода *Rhodotorula*, возбудителя отрубевидного лишая, эритразмы. Он показан для применения при грибковых поражениях кожи и слизистых оболочек: дерматомикозах (дерматофитии, трихофитии, эпидермофитии, микроспории), кандидомикозе; межпальцевой грибковой эрозии, грибковой паронихии; кандидозном баланите; разноцветном лишае; эритразме; микозах, осложненных вторичной пиодермией. Клотримазол относится к препаратам первого ряда для лечения дерматофитий и кандидозов.

Препараты на основе клотримазола выпускают в виде 1% крема, лосьона и раствора, 1 и 2% влагалищного крема и влагалищных таблеток по 100, 200 и 500 мг, а также в виде порошка и пастилок по 10 мг. Пастилки с клотримазолом (10 мг) показаны только

при кандидозном стоматите и не оказывают системного действия. Клотримазол также входит в состав комбинированного препарата Тридерм (мазь и крем, содержащие клотримазол - 1%, гентамицин - 0,1% и бетаметазон - 0,05%), который применяется при дерматитах, осложненных вторичной инфекцией, и эпидермофитии стоп. Выпускают также комбинированный препарат клотримазола с глюкокортикоидами, но из-за высокого уровня всасывания глюкокортикоидов возникает опасность системных побочных эффектов.

Для лечения грибковых поражений (микоз стоп) клотримазол в виде раствора, крема или мази наносят тонким слоем на предварительно очищенные (с применением мыла с нейтральным значением pH) и сухие участки кожи 2-3 раза в день. Курс лечения в среднем составляет 3-4 недели. При лечении онихомикоза и стоматита обычно используют раствор клотримазола. Длительность терапии эритразмы – 2-4 недели, разноцветного лишая – 1-3 недели. При лечении мазью Тридерм продолжительность курса при дерматомикозах стоп составляет 2-4 недели. Таблетки с клотримазолом обычно применяют по 100 мг на ночь в течение 7 суток, 200 мг - в течение 3 суток или 500 мг - однократно; влагалищный крем — по 5 г на ночь в течение 3 суток (2% крем) или в течение 7 суток (1% крем). Пастилки медленно рассасывают во рту 5 раз в сутки в течение 2 недель.

Эффективность клотримазола при дерматофитиях колеблется от 60 до 100%, при кандидозе кожи — от 80 до 100%. При кандидозном вульвовагините после 7-дневного курса лечения (100 мг/сут) выздоровление наступает более чем в 80% случаев. Результаты 3-дневного курса лечения (200 мг/сут) и однократного введения (500 мг) примерно одинаковы. При всех схемах лечения вульвовагинит часто рецидивирует. При кандидозном стоматите в отсутствии иммунодефицита эффективность пастилок достигает 100%.

При нанесении на неповрежденную кожу клотримазол всасывается менее чем на 0,5%, а из влагалища - на 3-10%. Во влагалище фунгицидная концентрация сохраняется в течение 3 суток после введения. Всосавшийся препарат метаболизируется в печени и выводится с желчью.

У небольшой части больных при нанесении на кожу клотримазол может вызвать покалывание, покраснение, отек, образование пузырей, шелушение, зуд и крапивницу. При введении во влагалище 1,6% женщин жалуются на легкое жжение, в редких случаях возникают боль внизу живота, незначительное учащение мочеиспускания и сыпь. При употреблении таблеток у 5% больных возникают желудочно-кишечные нарушения.

Для местного применения выпускают также кетоконазол, миконазол, бифоназол, эконазол и другие азольные препараты. Они имеют аналогичный спектр действия, но из-за высокой стоимости относятся к препаратам второго ряда.

Кетоконазол (торговые названия Бризорал, Ветозорал, Кетоконазол-ФПО, Ливарол, Микокет, Дермазол, Микозорал, Низорал, Ороназол, Перхотал, Кеназол, Кетодин, Эберсепт, Candoral, Cetonax, Fungocin, Fungoral, Ketonil, Ketozol, Micosept, Orifungal, Panfungol и др.). действует на дерматофиты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.) и *Pseudoallescheria boydii*, но не действует на аспергиллы и мукор.

Кетоконазол выпускают в виде 2% мази, крема, шампуня и вагинальных свечей по 200 и 400 мг.

Крем или мазь с кетоконазолом наносят на пораженные участки 1 раз в сутки. Курс лечения составляет 5-7 дней. При хроническом кандидозе применяют по 1 суппозиторию в сутки в течение 10 дней. Средняя продолжительность лечения кандидамикозов – 2-3 недели, дерматофитии – 2-6 недель. Шампунь, содержащий кетоконазол, наносят на пораженные участки кожи и волосы, затем через 3-5 минут смывают водой. При перхоти и себорейной экземе данное средство используют два раза в неделю на протяжении месяца. При разноцветном лишае шампунь применяют ежедневно на протяжении пяти дней. Для профилактики перхоти и себорейной экземы шампунь с кетоконазолом используют один раз в неделю либо один раз в две недели.

Кетоконазол легко проникает в роговой слой эпидермиса. В терапевтических концентрациях он обнаруживается и глубже, вплоть до средних слоев дермы, однако в кровь всасывается менее

1% нанесенного на кожу препарата.

Примерно у 3% больных в месте нанесения возникают гиперемия, жжение, покалывание и зуд. При использовании шампуня может возникнуть местное раздражение, зуд, повышенная жирность или сухость волос и/или усиленное выпадение волос, иногда — изменение цвета волос (особенно химически поврежденных или седых).

Миконазол (торговые названия *Микозолон*, *Микатин*, *Миконаз*, *Октарин*, *Афлорикс*, *Албистат*, *Андергин*, *Дактар*, *Дактарин*, *Дермонистат*, *Дринакс*, *Фунгиназол*, *Мезолитан*. *Микатин*, *Микогин*, *Миконал*, *Микостат*, *Микогель*, *Миконазол-Дарница*, *Неомикол*, *Суrolан*, *Гинодактин*, *Клион-Д* и др.) рекомендуется для лечения дерматофитии туловища (включая дерматофитию стоп и паховую дерматофитию) и кандидозного вагинита. Миконазол также входит в состав вагинальных таблеток *Клион-Д* (миконазол - 0,1 г, метронидазол - 0,1 г) и используется для лечения кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза.

Препараты для наружного применения на основе миконазола выпускают в виде 2 и 4% мази и крема, раствора, аэрозоля, присыпки, порошка, лосьона, геля, вагинальных свечей, содержащих 100 или 200 мг миконазола.

При поражении кожных складок во избежание мацерации следует использовать только лосьон. Для интравагинального применения используют 2 и 4% крем и влагалищные свечи по 100 и 200 мг. Препарат вводят глубоко во влагалище на ночь в течение 7 суток (2% крем или свечи по 100 мг) или 3 суток (4% крем или свечи по 200 мг). Вагинальные таблетки *Клион-Д* применяются по 1 таблетке во влагалище перед сном.

При отрубевидном лишае, паховой дерматофитии и дерматофитии стоп эффективность миконазола достигает 90%. У больных, лечившихся по поводу кандидозного вульвовагинита, через 1 месяц возбудитель не обнаруживают в 80-95% случаев, а зуд иногда проходит уже после введения первой дозы. Миконазол может оказаться эффективным и при вагините, вызванном *Candida glabrata*.

Миконазол хорошо проникает в роговой слой эпидермиса и

сохраняется в течение 4 суток после использования. При нанесении на кожу в кровь всасывается менее 1%, из влагалища — менее 1,3%.

При введении во влагалище примерно в 7% случаев возникают жжение, зуд и раздражение; реже наблюдаются схваткообразная боль внизу живота (0,2%), головная боль, крапивница и сыпь. При нанесении на кожу изредка отмечаются раздражение, жжение и мацерация. Миконазол считается безопасным во время беременности, хотя некоторые авторы не рекомендуют назначать его в I триместре.

Бифоназол (торговые названия Бифосин, Микоспор, Канеспор, Бифасам, Бифунал, Бифонал-Здоровье и др.) активен в отношении *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp., *Aspergillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Candida albicans*, *Candida* spp. и *Malassezia furfur*. Бифоназол рекомендуется для применения при дерматофитии (микроспории, трихофитии, руброфитии); кандидозе кожи, ногтевых валиков, ногтей, гениталий; эритразме, межпальцевой опрелости, гипергидрозе стоп.

Препараты на основе бифоназола выпускают в виде 1% крема, мази, раствора для наружного применения, присыпки, спрея. Бифоназол также входит в состав комбинированного препарата «Микоспор Набор» (бифоназола - 1%, мочевины - 40%). Мочевина в составе препарата обеспечивает кератолитическое действие – отделяет отслоившиеся частички ногтевой пластины. Этот препарат применяется при поражении кожи и ногтевых пластинок у больных с дерматофитией, разноцветным лишаем, эритразмой, кандидозом кожи.

Крем или раствор наносят на очаги поражения 1–2 раза в сутки. При наличии экссудативных форм поражения лечение начинают с применения раствора, после уменьшения острых воспалительных явлений используют крем, затем применяют присыпку. Продолжительность лечения при руброфитии – 2-5 недель, микроспории гладкой кожи - 2 недели, при поражении гладкой кожи и наружных половых органов – 2-4 недели, ногтевых валиков и ногтей — не менее 3–4 месяцев, при отрубевидном лишае, эритразме

– 3-4 недели, при гипергидрозе стоп (используют присыпку) – 2-3 недели. После ликвидации клинических проявлений микоза лечение продолжают 10-15 дней, применяя крем, раствор или присыпку 1 раз в сутки для профилактики рецидива.

Препараты с бифоназолом хорошо проникают в кожные покровы, сохраняя высокие концентрации в течение 48–72 часов.

При применении препаратов с бифоназолом возможны аллергические реакции, при использовании препарата «Микоспор Набор» случается появление контактного дерматита, раздражения, гиперемии, нарушения пигментации, сыпи.

Изоконазол (торговые названия Травоген, Гино-Травоген Овулум, Травокорт и др.) - эффективен при микозах стоп и гладкой кожи (трихофитии, эпидермофитии, микроспории), в том числе при локализации процесса в складках кожи и области наружных половых органов; кандидозах; поражениях, вызванных плесневыми грибами; смешанных инфекциях кожи и слизистых оболочек; разноцветном лишае. Спектр действия изоконазола включает дерматофиты, дрожжи и дрожжеподобные грибы, плесневые грибы, а также грамположительные микроорганизмы: стафилококки, микрококки, стрептококки.

Форма выпуска препаратов с изоконазолом: суппозитории вагинальные «Гино-Травоген Овулум» (600 мг изоконазола нитрата), крем 1% «Травоген», комбинированный препарат «Травокорт» (дифторкортолона 0,1%, изоконазола нитрата 1%). Суппозитории Гино-Травоген Овулум применяются в местной терапии для лечения микозов влагалища, при котором не требуется достижение эффективных концентраций изоконазола в плазме.

Изоконазол применяется наружно и интравагинально. Крем в остром периоде воспаления наносят на кожу 2 раза в день. Максимальная продолжительность лечения – 3-4 недели. Интравагинально суппозиторий вводят во влагалище 1 раз в сутки, курс лечения до 3 дней.

Повышенная концентрация противогрибкового средства, заметно превышающая минимальную ингибирующую и минимальную биоцидную концентрации, поддерживается во влагалищном

секрете и в эпителии в течение нескольких дней. После разового введения во влагалище суппозитория количество абсорбированного вещества составляет менее 5% от использованной дозы. Абсорбированный изоконазол полностью метаболизируется в организме человека.

При применении препаратов с изоконазолом могут отмечаться местные реакции, такие как раздражение, болезненность, эритема, жжение и зуд. В редких случаях возможно развитие аллергических реакций в месте применения препарата.

Эконазол (торговые названия Экодакс, Экалин, Ифенек, Гино-Певарил, Спектазол и др.) используют при дерматомикозах кожи волосистой части головы, вызванных дерматофитами, дрожжами, плесневыми грибами, в том числе - осложненных суперинфекциях грамположительными бактериями, кандидозном вульвовагините, эритразме, разноцветном лишае.

Эконазол выпускают только для наружного применения в виде 1% крема на гидрофильной основе, раствора или аэрозоля и вагинальных свечей по 50 и 150 мг.

Крем на основе эконазола наносят на поврежденную кожу 2-3 раза в сутки. Крем и свечи используют интравагинально, глубоко во влагалище, преимущественно на ночь. Длительность применения составляет 2 недели, при лечении высококератинизированных участков кожи (стоп) - до 1,5 месяцев. Суппозитории 150 мг вводят в течение 3 дней.

При наружном применении эконазол проникает во все слои кожи и ногтевую пластину. Терапевтические концентрации создаются в роговом и других слоях эпидермиса, а также в дермальном слое кожи. При нанесении на кожу системная абсорбция минимальна и практически незначима. Менее 1% применяемой дозы выводится кишечником с каловыми массами и почками.

Возможны местные реакции в виде жжения, зуда, раздражения и гиперемии кожи, крапивницы, сухости, гипопигментации, атрофии кожи.

Бутоконазол (торговое название Гинофорт) активен в отношении грибов рода *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*,

Epidermophyton, особенно эффективен при инфекциях, вызванных грибами *Candida albicans*.

Бутоконазол выпускают в виде 2% влагалищного крема, который вводят 1 раз в день в течение 3 суток. При беременности требуется более длительное лечение — в течение 6 суток (в I триместре препарат противопоказан).

Вагинальный крем с бутоконазолом обладает высокой степенью биоадгезивности. После внутривлагалищного введения, пиковые концентрации препарата и его метаболитов в плазме достигаются в течение 13 часов. При интравагинальном применении бутоконазол находится на слизистой оболочке влагалища в течение 4-5 дней. Системная абсорбция составляет 1,7% от введенной дозы. В организме человека бутоконазол подвергается интенсивному метаболизму, частично выводится через кишечник и почки.

Побочное действие препарата проявляется в местных реакциях: появлении жжения, зуда, болезненности и отека стенок влагалища, могут возникать боли и/или спазмы в нижней части живота.

Тиоконазол (торговые названия Гино-Трозид, Трозид) применяют при кандидозном вульвовагините, а также при дерматомикозах, вызванных дерматофитами, при эпидермофитии стоп и ногтей, дерматомикозе паховой области и гладкой кожи, разноцветном лишае. Спектр действия тиоконазола включает *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida* spp., некоторые грамположительные микроорганизмы, в т.ч. *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. и *Trichomonas vaginalis*.

Мазь, содержащая 6,5% тиоконазола, вводится во влагалище однократно на ночь в количестве 4,6 г. Также наружно мазь применяется 1-2 раза в день. Курс лечения - 7 дней; в тяжелых случаях дерматомикоза стоп - до 6 недель; при дерматомицетных инфекциях других участков, кандидозе и эритразме - 2-4 недели; при инфекции ногтей - до 6 месяцев (иногда до 12 месяцев). Суппозитории вагинальные по 300 мг вводятся по 1 на ночь. Препарат действует на месте аппликации, всасывание из влагалища незначительное.

В качестве побочных реакций возможно появление гиперемии, зуда и жжения в месте нанесения (введения) и аллергических

реакций.

Терконазол (торговые названия Теркоспор, Терконал) относится к группе триазолов и применяется для местного лечения кандидозного вульвовагинита. По механизму действия терконазол ближе к имидазолам. При кандидозном вульвовагините по переносимости и эффективности терконазол не уступает клотримазолу. Несмотря на короткий курс лечения, симптомы заболевания устраняются в 80-90% случаев.

Терконазол выпускают в виде 0,4 и 0,8% крема, помещенного в аппликаторы, и вагинальных свечей, содержащих по 80 мг и 300 мг активного вещества.

Рекомендуемое антикандидозное лечение имеет следующую схему применения: 0,4% крем с терконазолом применяют в течение 7 дней, 0,8% - 3 дня. Влагалищные свечи по 80 мг вводят на ночь в течение 3 суток, по 1 свече ежедневно, свечи с содержанием 300 мг терконазола в одной свече используют однократно.

Препараты с терконазолом могут вызывать местное раздражение и жжение.

Оксиконазол (торговые названия Мифунгар, Оксистат) в клинических исследованиях эффективен в отношении *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Malassezia furfur*. Обладает широким спектром активности, и в условиях *in vitro* проявляет активность в отношении *Candida albicans*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, видов рода *Aspergillus*. К действию оксиконазола чувствительны некоторые из штаммов *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. Оксиконазол рекомендуется при кандидозных инфекциях кожи, разноцветном лишае, дерматофитии волосистой части головы, дерматофитии туловища, паховом дерматомикозе, дерматофитии стоп, онихомикозах, грибковых инфекциях наружных половых органов, смешанных грибковых и бактериальных инфекциях.

Оксиконазола нитрат выпускают в виде 1% мази, крема и лосьона. Крем наносят на пораженные участки 1-2 раза в сутки. Длительность курса: 2 недели - при микозах кожи тела, 1 месяц при

микозах стоп и в течение 1–2 недель после полного выздоровления для предотвращения рецидива.

Оксиконазол, что является его важной особенностью, обладает низким системным воздействием на организм пациента, его активный компонент хотя и способен заметно концентрироваться в поверхностных слоях кожного покрова, но очень слабо всасывается в общий кровоток. Только 0,3% нанесенной дозы выводится с мочой в течение 5 дней после однократного накожного применения крема.

Возможны местные реакции - чувство жжения, покраснение, покалывание, сыпь, кожный зуд, аллергический дерматит, фолликулит, трещины кожи.

Сулконазол (торговое название Exelderm) проявляет активность в отношении дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), дрожжеподобных грибов *Candida albicans*, *Malassezia furfur*; плесневых грибов (*A. niger*, *A. flavus*, *Penicillium spinulosum*, *P. oxalicum*). Отмечена активность сулконазола против грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium minutissimum*, *C. acnes*, *Streptococcus faecalis*, *Erysipelothrix insidiosus*. Он применяется при паховой дерматофитии, дерматофитии туловища и стоп, эритразме, отрубевидном лишае.

Сулконазола нитрат выпускают в виде 1% крема и раствора, а также присыпок. Крем или раствор наносят на пораженные участки 1-2 раза в сутки обычно в течение 4-6 недель. Присыпка применяется 1 раз в день. При кожном кандидозе курс лечения – 2-4 недели, при дерматофитиях - 2-6 недель, при разноцветном лишае – 3 недели, при эритразме – 2 недели.

Сулконазол при нанесении на кожу характеризуется умеренным уровнем резорбции - около 12%. Метаболизируется в организме и выводится с мочой и желчью.

Побочное действие сулконазола проявляется в кожных аллергических реакциях, появлении зуда и жжения в месте нанесения.

Сертаконазол (торговые названия Залаин, Сертамикол, Онабет и др.) – азольный препарат для наружного применения, содержащий

бензо(b)тиофеновую группу, разработан компанией «Ferrer Group Research Centre» (Испания). Эта группа, оказывая фунгицидное действие и являясь высоколипофильным фрагментом, усиливает местное действие азольного компонента, значительно повышая его проникновение в кожу и ее придатки. Сертаконазол оказывает как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах. Сертаконазол обладает широким спектром действия в отношении возбудителей, вызывающих инфекции кожи и слизистых оболочек: патогенных дрожжевых грибов (*Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, *Torulopsis* spp., *Trichosporon* и *Malassezia*), дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*), filamentных грибов-оппортунистов (*Scopulariopsis*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Aspergillus* и *Fusarium*), грамположительных (стафилококки и стрептококки, *L. monocytogenes*) и грамотрицательных микроорганизмов (*E. faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium* spp., *Bacteroides* spp., *P. acnes*), представителей рода *Trichomonas*.

Сертаконазол показан для лечения инфекций слизистой оболочки влагалища, вызываемых грибами рода *Candida* (кандидозного вульвовагинита), кандидозных инфекций кожи, поверхностных микозов кожи, дерматомикозов кистей и гладкой кожи, трихофитии кожи лица, паховой дерматофитии, разноцветного лишая.

Сертаконазол выпускают в виде 2% крема, раствора и влагалищных суппозиторий, содержащих 300 мг активного вещества.

Крем и раствор наносят 1-2 раза в сутки на пораженные участки кожи. Для полного клинического выздоровления и эффективной профилактики рецидивов обычно требуется лечение в течение 4 недель, хотя симптомы могут исчезнуть и раньше, после 2-й недели лечения. Суппозитории используют интравагинально, однократно, при необходимости возможно повторное введение суппозитория через 7 дней.

Терапевтическая концентрация сертаконазола в ороговевшем слое кожи после нанесения препарата достигается в течение 30 минут и сохраняется более 48 часов. Нет данных, указывающих на всасывание и системные эффекты сертаконазола при нанесении на

кожу. При ежедневном применении крема в течение 14 дней в возрастающих количествах сертаконазол не обнаруживается в крови и моче.

В качестве побочных реакций может наблюдаться сухость кожи, жжение, контактный дерматит, зуд, образование везикул, шелушение, гиперпигментация.

Фентиконазол (торговое название Ломексин) оказывает местное фунгицидное и фунгистатическое действие, активен в отношении дрожжевых грибов *Candida* spp. (включая *Candida albicans*) и грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp.), а также в отношении *Trichomonas vaginalis*. Препарат имеет широкий спектр действия, оказывая эффект не только при молочнице, но и других грибковых заболеваниях. Фентиконазол показан для применения при вульвовагинальном кандидозе, кожном кандидозе, дерматомикозах, вызванных дерматофитами (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), дерматомикозе волосистой части головы, паховом дерматомикозе, микозах, осложненных бактериальной инфекцией (вызванной грамположительными бактериями), разноцветном лишае и вагинальном трихомониозе.

Фентиконазол выпускается в виде 2% крема для вагинального и наружного применения, вагинальных капсул, содержащих 200, 600 и 1000 мг активного вещества. Крем с фентиконазолом наносится на пораженные участки кожи 1-2 раза в сутки. Минимальный курс лечения – 7-10 дней. Крем интравагинально вводят глубоко во влагалище (приблизительно 5 г) 1-2 раза в сутки. Лечение проводят до полного клинического выздоровления (обычно 3–7 дней). Повторный курс - через 10 дней. Вагинальные капсулы вводят во влагалище 1 раз в сутки: 200 мг в течение 3 дней, 600 мг и 1000 мг однократно, при необходимости возможно повторение через 3 дня.

Фентиконазол практически не подвергается системной абсорбции, при длительном местном применении концентрация его в крови не определяется. Степень всасывания слизистыми оболочками крайне незначительна.

Побочным действием при употреблении лекарственных средств с фентиконазолом могут быть аллергические реакции:

крапивница, сыпь, эритема; местные реакции: жжение, зуд, раздражение.

Омоконазол (торговое название Микогал) действует фунгистатически в отношении дрожжевых грибов (*Candida albicans*, *Candida glabrata* и др. видов *Candida*), дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Ephidermophyton* spp., *Microsporum* spp.), *Pityrosporum orbiculare*, *Pityrosporum ovale*, *Aspergillus* spp. Согласно исследованиям *in vitro*, омоконазол оказывает бактерицидное действие против грамположительных бактерий. Показанием к применению омоконазола является лечение кандидозов кожи и слизистых оболочек, дерматофитии кистей и стоп, гладкой кожи, паховой дерматофитии, дерматофитии волосистой части головы и области бороды, разноцветного лишая, себорейного дерматита, вызванного *Malassezia furfur*, эритразмы.

Препараты с омоконазолом выпускают в виде 1% крема, вагинальных суппозиторий, содержащих 150, 300 и 900 мг действующего вещества.

Крем наносится на пораженный участок кожи 1-2 раза в день. В зависимости от характера грибкового заболевания средний курс лечения составляет 2-6 недель. Суппозитории по 150 мг применяют в течение 6 дней подряд по 1 свече в сутки, суппозитории по 300 мг - в течение 3 дней, суппозитории по 900 мг - однократно.

При наружном применении омоконазол не всасывается или всасывается в очень малой степени. Омоконазол, попавший в системный кровоток, быстро биотрансформируется с образованием метаболитов, которые конъюгируют с глюкуронидом или сульфатом. Омоконазол в основном выделяется с желчью и выводится с калом.

В отдельных случаях наблюдается жжение или зуд в месте применения. Препараты, как правило, хорошо переносятся, побочные эффекты носят транзиторный характер и не требуют отмены препарата.

Луликоназол (торговое название Luzu) – новый азольный препарат для местного применения, одобренный FDA в 2013 году. Препарат показан для лечения кожных микозов, вызванных

Trichophyton rubrum и *Epidermophyton floccosum*: микозов стоп («стопа атлета»), межпальцевой дерматофитии, пахового дерматомикоза («Джок зуд») и стригущего лишая.

Форма выпуска препаратов с луликоназолом – 1% крем. Крем наносится на пораженные участки кожи 1 раз в день, курс лечения 7 дней. При лечении межпальцевого дерматомикоза курс лечения составляет 2-4 недели.

Во II фазе клинического исследования эффективность луликоназола при лечении межпальцевой дерматофитии стоп составляла 26,8% (две недели лечения) и 45,7% (четыре недели лечения). Установлено, что противогрибковый эффект луликоназола сохраняется в течение нескольких недель после использования, что приводит к увеличению эффективности микологического лечения. Через 4 недели после прекращения курса противогрибковой терапии полное излечение наблюдалось уже у 53,7% (две недели лечения) и 62,9% (четыре недели лечения) пациентов, соответственно. Показано, что *in vitro* луликоназол в 4 раза превосходит по активности ланоконазол и тербинафин. Курс лечения дерматомикозов с использованием луликоназола гораздо короче по сравнению с другими антимикотиками. При сравнительной местной терапии дерматомикозов с использованием луликоназола, ланоконазола и тербинафина показано, что только луликоназол обеспечивает полное излечение.

Крем с луликоназолом может вызвать кожные реакции или раздражение в месте применения.

Эфинаконазол (торговое название Jublia) – новый местный противогрибковый препарат азольной природы, одобренный FDA в 2014 году для лечения онихомикозов, вызванных *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*. Исследована эффективность и безопасность эфинаконазола в двух многоцентровых, рандомизированных испытаниях, которые включали в общей сложности 1651 пациент. Показано, что уровень микологического излечения составлял до 87%. Установлено, что эфинаконазол в 4,8 раза активнее, чем итраконазол, подавляет биосинтез эргостерола у *T. mentagrophytes* и в 7,3 раза активнее, чем клотримазол - у *C. albicans*.

Форма выпуска препарата с эфинаконазолом - 10% раствор. Препарат используется один раз в день, курс лечения составляет 48 недель.

Эфинаконазол хорошо переносится, отмечены такие редкие побочные эффекты, как выросший ноготь, покраснение, зуд, отек, жжение или покалывание, волдыри и боль.

3.3 Аллиламины

Для местного применения выпускают три препарата из группы аллиламинов: тербинафин, нафтифин, бутенафин [489,490, 508-513].

Нафтифин (торговые названия Экзодерил, Эстецифин, Экзодерм, Эстецифин, Микодерил и др.) в условиях *in vitro* проявляет фунгицидную активность в отношении дерматофитов (включая *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum gypseum*) и фунгистатическую активность в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, включая *Candida albicans*. Отмечена активность нафтифина против плесневых (*Aspergillus*) и других грибов (*Sporotrix schenckii*). Нафтифин оказывает антибактериальное действие в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Способствует уменьшению проявлений воспаления на месте аппликации, уменьшает зуд.

Нафтифин показан для лечения грибковых поражений кожи и кожных складок (включая эпидермофитии кистей и стоп), онихомикоза, кандидоза кожи, разноцветного лишая, микозов с вторичной бактериальной инфекцией, микозов наружного слухового прохода. Нафтифин особенно эффективен при лечении микозов волосистых участков кожи и кожи с гиперкератозом. Нафтифин обладает противовоспалительным действием, которое способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления, особенно зуда.

Нафтифин выпускают в виде 1% крема, геля и раствора для наружного применения.

Крем с нафтифином наносят 1 раз в сутки на пораженную по-

верхность кожи и прилегающие к ней участки. Длительность терапии при дерматомикозах - 2-4 недели (при необходимости - до 8 недель), при кандидозах - 4 недели; при необходимости курс продлевают до 6–8 недель. При паховой дерматофитии и дерматофитии туловища препарат наносят 2 раза в сутки. При онихомикозах крем или раствор наносят на пораженную поверхность 2 раза в день, курс лечения составляет 6 месяцев; при осложненных формах — до 8 месяцев.

При наружном применении нафтифин хорошо проникает в кожу, создавая устойчивые противогрибковые концентрации в различных ее слоях. После нанесения на кожу системной абсорбции подвергается менее 6% нафтифина. Всосавшееся количество частично подвергается метаболизму, выводится почками и через кишечник. Период полувыведения препарата составляет 2-3 дня.

Препарат хорошо переносится, хотя в 3% случаев возникает местное раздражение, чувство жжения и зуда, сухость и покраснение кожных покровов. Есть сообщения об аллергическом контактном дерматите.

Тербинафин (торговые названия Бинафин, Термикон, Ламизил, Брамизил, Ламидерм, Ламикан, Ламифаст, Ламифен, Ламифид, Микозил, Миконорм, Микотербин, Медофлоран, Тербизед, Тербин, Тербинокс, Тербикс, Тербинорм, Тербонил, Фунготек, Тербизил, Атифин, Экзитер, Онихон, Терфалин, Тербифин, Фунготербин, Цидокан, Экзифин и др.) - противогрибковое средство с фунгицидным и фунгистатическим действием для системного и местного применения с широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей. В терапевтических концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дрожжеподобных, диморфных грибов и дерматофитов. Рекомендуются к применению при дерматомикозах и кандидозах кожи, а также при разноцветном лишае, хотя в отношении *Candida* spp. и *Pityrosporum ovale* тербинафин менее активен, чем в отношении дерматофитов. В составе комбинированного препарата «Фунготербин Нео» тербинафин составляет - 10 мг, мочевины - 100 мг. Наличие мочевины позволяет повышать проник-

новение в кожу противогрибкового компонента.

Тербинафин выпускают в виде 1% крема, спрея и раствора для наружного применения.

Крем, спрей и раствор наносят на пораженные участки кожи и области 1-2 раза в сутки. Курс лечения - в среднем 2-4 недели. Продолжительность и кратность применения при дерматомикозе туловища, голеней - 1 неделя, 1 раз в сутки; дерматомикозе стоп - 1 неделя, 1 раз в сутки; разноцветном лишае - 1 неделя, 2 раза в сутки. При кожных грибковых поражениях длительность курса лечения в среднем составляет 1-2 недели, при ногтевых поражениях – 3-6 месяцев.

При онихомикозах кистей эффективность лечения составляет 95%, при онихомикозах стоп - более 90%. При хронических дерматофитиях гладкой кожи ремиссия достигается у 75-95% больных. Субъективное улучшение при лечении прогрессирующего кандидоза гладкой кожи и поражении крупных и межпальцевых складок, а также при терапии вульвовагинита и паронихии, обусловленных *Candida albicans*, резистентных к нистатину и леворину в сочетании с клотримазолом и миконазолом, наступает на 3-4 сутки, а полное разрешение процесса - через 3-5 недель.

Тербинафин быстро проникает в дермальный слой кожи и накапливается в липофильном роговом слое. Если продолжительность лечения продлевается от 1 до 7 дней, период полувыведения тербинафина из рогового слоя повышается в 3 раза. При применении тербинафина с места аппликации всасывается менее 5% его дозы, вследствие чего системным действием фармацевтического средства можно пренебречь.

В местах нанесения препаратов может появиться покраснение, чувство зуда, жжения, шелушения кожи, боль или раздражение, но прекращение лечения из-за данных явлений требуется редко.

Бутенафин (торговое название Ментакс) применяется при дерматофитиях, вызванных *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton rubrum*.

Форма выпуска препаратов с бутенафином – 1% крем, который тонким слоем наносится на пораженные участки кожи 1 раз в сутки на протяжении 4 недель.

3.4 Прочие противогрибковые препараты

Циклопирокс (торговые названия Циклопирокс оламин, Батрафен, Дафнеджин, Лоргох и др.) представляет собой противогрибковый препарат для местного применения, обладающий широким спектром действия в отношении дерматофитов [514].

Циклопирокс фунгициден в отношении *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton rubrum*. Кроме того, препараты подавляют рост *Malassezia furfur*. Препараты с циклопироксом применяют при кандидозе кожи, паховой дерматофитии, дерматофитии туловища и стоп, онихомикозах, грибковом вагините, разноцветном лишае.

Формы выпуска препаратов с циклопироксом: 1% крем, раствор для наружного применения (1 мл - 2 мг циклопирокса), 0,77% гель для наружного применения, 1% крем вагинальный, 8% лак для ногтей, лосьон, порошок, свечи вагинальные, содержащие по 100 мг активного вещества.

Препараты с циклопироксом наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки в течение 2-4 недель, интравагинально – применяют 1 раз в сутки в течение 10-14 дней. Лак наносят на пораженные ногти 1 раз в сутки через день в течение 3 месяцев.

Эффективность препарата при этих инфекциях, по разным данным, колеблется от 81 до 94%. После нанесения на кожу циклопирокс проникает в дерму, но даже под окклюзионной повязкой в кровь всасывается менее чем на 1,5%. В организме он не накапливается, так как $T_{1/2}$ равен 1,7 часа. Циклопирокс проникает в волосяные фолликулы и сальные железы. Местных побочных эффектов не вызывает; иногда возникают аллергические реакции.

Побочные эффекты препаратов с циклопироксом возникают редко и проявляются в виде зуда и жжения кожи и слизистых оболочек, аллергических реакций.

Галопрогин фунгициден в отношении многих видов *Epidermophyton* spp., *Pityrosporum* spp., *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp. и *Candida* spp. [494]. Основное показание для применения галопрогина - дерматофития стоп, при этом заболе-

вании галопротин по эффективности (около 80%) сравним с толнафатом. Кроме того, галопротин используют при паховой дерматофитии, дерматофитии туловища и кистей, разноцветном лишаяе.

Крем или раствор с галопротином наносят дважды в сутки в течение 2-4 недель. Иногда на фоне лечения поражение прогрессирует, особенно на ногах при ношении закрытой обуви. Галопротин плохо всасывается через кожу, в организме он превращается в трихлорфенол.

Из побочных эффектов возможны раздражение, зуд, жжение, везикулы и мацерация. Системная токсичность при нанесении на кожу незначительна.

Толнафтам (торговое название Tinactin) эффективен при большинстве грибковых инфекций кожи, вызванных *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum gypsum* и *Pityrosporum ovale* [494]. При кандидозе он не используется, при дерматофитии стоп эффективность толнафтата составляет около 80%.

Толнафтам выпускают в виде крема, геля, присыпки, раствора и аэрозолей, содержащих препарат в жидкой или порошкообразной форме (спрей-пудры). Концентрация действующего вещества во всех лекарственных формах составляет 1%.

Препарат наносят дважды в сутки. Зуд обычно уменьшается через 24-72 часа. Межпальцевая дерматофития во многих случаях полностью излечивается через 1-3 недели. Токсические или аллергические реакции на толнафтам не отмечены.

Аморолфин (торговые названия Лоцерил, Офломил, Аморолак, Миколак и др.) - противогрибковый препарат для наружного применения. Оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие. Аморолфин имеет широкий спектр действия, эффективен против грибов рода *Candida*, *Pityrosporum*, *Cryptococcus*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Altemaria*, *Hendersonula*, *Scopulariopsis*, *Cladosporium*, *Fonseceae*, *Wangiella*, *Coccidoides*, *Histoplasma*, *Sporothrix*. Он показан при онихомикозах, вызываемых дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми

грибками, дерматомикозах, в т. ч. эпидермофитии стоп, паховой эпидермофитии, дерматомикозе гладкой кожи, дерматомикозе рук, разноцветном лишае, кандидозе кожи [515].

Формой выпуска аморолфина является 0,5% крем, 5% раствор для наружного применения и лак для ногтей (в 1 мл - 50 мг). При онихомикозах лак с аморолфином наносится на пораженные области ногтей 1-2 раза в неделю. После нанесения раствора на ногтевую пластину аморолфин проходит в нее и затем в ногтевое ложе. Это происходит в течение первых суток. Уже начальная аппликация позволяет сохранять эффективную концентрацию вещества от одной недели до 10 дней. Лечение следует продолжать до регенерации ногтя и полного излечения пораженного участка. Средняя длительность лечения составляет 6 месяцев для ногтей на руках и 9-12 месяцев для ногтей на ногах. Крем на пораженные участки наносят 1 раз в сутки. Длительность лечения зависит от вида грибка и локализации инфекции. Средняя продолжительность лечения составляет 2-3 недели, при лечении микозов стоп — до 6 недель.

В отличие от большинства системных препаратов, Лоцерил не оказывает отрицательного воздействия на организм. Лишь у 1,1% больных возникает быстропроходящее чувство легкого жжения в области ногтей.

Ундециленовая кислота (торговые названия Цинкудан, Ундецин, Микосептин, Нитрофунгин Нео и др.) обладает фунгистатической и фунгицидной активностью (оказывает действие, направленное на прекращение роста и уничтожение паразитарных грибов), оказывает антисептическое (обеззараживающее) и легкое подсушивающее действие [494, 515].

Ундециленовая кислота показана для лечения грибковых инфекций кожи, в частности, дрожжевых дерматозов, трихофитии гладкой кожи, промежности, стоп, межпальцевой трихофитии, включая смешанные кандидозные и бактериальные инфекции, особенно при аллергии на современные местные противогрибковые средства. Микосептин назначается для лечения и профилактики дерматомикозов, в том числе эпидермофитий, и трихофитий кожи на ногах, Цинкудан применяют при дрожжевых дерматозах

и эпидермофитии, Ундецин назначают при грибковых заболеваниях кожи (различных форм эпидермофитии и дерматозов), вызванных дрожжевыми грибами. Нитрофунгин Нео назначается при грибковых поражениях кожи, паховой эпидермофитии, трихофитии, кандидозе кожи, микозах стоп. С профилактической целью ундециленовую кислоту назначают при чрезмерном потоотделении, при проявлениях раздражения в местах влажной опрелости (пахово-бедренные складки, под молочными железами), потницы т.д.

Формы выпуска препаратов с ундециленовой кислотой: 5-10% мазь, раствор и спрей для наружного применения. В комбинированном препарате «Микосептин» действующим веществом является ундециленовая кислота - 5 г; цинковая соль ундециленовой кислоты - 20 г. В комбинированном препарате «Цинкундан» также содержится ундециленовая кислота - 10 г; цинковая соль ундециленовой кислоты - 10 г. В препарате «Ундецин» содержится 8 г ундециленовой кислоты и 8 г ундецилената меди. Препарат «Нитрофунгин Нео» выпускается в виде спиртового раствора с ундециленовой кислотой (0,11 г/25 мл – раствор, 0,132 г/30 мл - спрей).

Мазь наносят на кожу 1-2 раза в день в течение 1 недели; после ослабления симптомов, мазь необходимо применять еще в течение одной недели один раз в день, а затем через день или два раза в неделю, в целом в течение месяца. Если курс лечения сокращается, возникает риск рецидива заболевания. Спрей следует наносить на пораженную область с расстояния 10-15 см. Возможно появление чувства жжения и аллергических реакций на месте нанесения. Мазь «Цинкундан» используют 2 раза в день, курс лечения 15-20 дней.

Препараты с ундециленовой кислотой обычно переносятся хорошо. В исключительных случаях после нанесения мази может наблюдаться легкое раздражение кожи (покраснение), которое через некоторое время спонтанно исчезает. На протяжении курса лечения может развиться реакция повышенной чувствительности: зуд, покраснение, припухлость кожи, ощущение жжения, иногда даже возникновение небольших пустул, пузырьков или волдырей.

Декамин (торговые названия Деквалина хлорид, Декадин, Деквадин, Деквалон, Декваспон, Эвазол, Гаргилон, Полицидин, Сорот) обладает антибактериальной и противогрибковой активностью. Декамин показан к применению при молочнице рта, кандидозах кожи, ногтевых валиков и ногтей, эпидермофитии стоп, микозе ногтей, воспалительных процессах в полости рта и глотки [494].

Декамин для местного применения выпускают в виде 0,5% и 1% мази. Декаминовая мазь используется 3 раза в день, возможно длительное наложение на проблемное место в виде компресса. Курс лечения в обычных условиях составляет 2-3 дня, но при необходимости может быть продлен на 10 и более суток.

Таваборол (торговое название Kerydin) – новый местный противогрибковый препарат (разработка компании Anacor Pharmaceuticals' NDA), содержащий в своем составе бор, был одобрен FDA в 2014 году. Препарат показан для онихомикозов, вызванных *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* [516]. Таваборол ингибирует важный грибковый фермент, лейцил транспортную РНК синтетазу, которая участвует в синтезе белка, что приводит к прекращению клеточного роста и гибели клеток грибов, устраняя грибковую инфекцию. Эффективность таваборола была показана в двух многоцентровых рандомизированных исследованиях при участии 1195 пациентов с поражением от 20% до 60% ногтевой пластины.

Форма выпуска препарата с таваборолом – 5% раствор. Препарат используется 1 раз в день, курс лечения составляет – 48 недель. Побочные эффекты при использовании таваборола - шелушение кожи, покраснение, зуд и припухлость в обработанном месте.

3.5 Формы противогрибковых препаратов для местного применения

Так как поверхностные микозы являются наиболее распространенными инфекциями человека, существует огромное разнообразие форм лекарственных средств для их лечения. Лечение поверхностных грибковых инфекций (ограниченных роговым слоем

эпидермиса, эпителием слизистых или роговицей) включает применение местных противогрибковых препаратов, таких как кремы, мази, гели, пасты, лаки, растворы, спреи, аэрозоли, взвеси, лосьоны, шампуни, порошки, кератолитические пластыри, которые наносятся на кожу, волосы, ногти. Также используются таблетки для рассасывания (пастилки) и влагалищные таблетки или свечи (таблица 7) [517, 518]. К поверхностным грибковым инфекциям, для которых показано местное лечение, относятся дерматофитии (дерматофития туловища, паховая дерматофития, дерматофития стоп), поверхностный кандидоз, разноцветный лишай, пьедра, кладоспориоз и грибковый кератит [494, 515]. При поражении ногтей и волос (онихомикозы, дерматофития волосистой части головы) препараты для местного применения часто неэффективны, а при поражении подкожной клетчатки (споротрихоз, хромомикоз) их вовсе не используют. В таблице 7 представлены данные по применению противогрибковых препаратов для лечения поверхностных микозов.

Таблица 7 – Формы и частота применения некоторых местных противогрибковых средств

Действующее вещество, торговая марка	Форма выпуска, концентрация	Частота применения
Аллиламины		
Нафтифин (Naftin)	1% крем	1 раз в день
	1% гель	1-2 раза в день
Тербинафин (Lamisil)	1% крем или раствор	1-2 раза в день
Бутенафин (Mentax)	1% крем	1-2 раза в день
Имидазолы		
Клотримазол (Lotrimin)	1% крем, раствор, лосьон	2 раза в день
Эконазол (Spectazole)	1% крем	1 раз в день
Кетоконазол (Nizoral)	1% крем	1 раз в день
	1% шампунь	2 раза в день
Миконазол (Micatin)	2% крем, шампунь, лосьон или порошок	2 раза в день
Оксиконазол (Oxistat)	1% крем или лосьон	1-2 раза в день
Сулконазол (Exelderm)	1% крем или лосьон	1-2 раза в день

Продолжение таблицы 7

Прочие препараты		
Циклопирокс (Loprox)	1% крем или лосьон	2 раза в день
Толнафтат (Tinactin)	1% крем, лосьон или порошок	2 раза в день

Эффективность местного лечения поверхностных грибковых инфекций зависит не только от возбудителя и действующего вещества, но и от вязкости, гидрофобности и рН лекарственной формы. При гиперкератозе проникновение препаратов в очаг поражения (вне зависимости от их лекарственной формы) затруднено. В таких случаях сначала удаляют роговые наслоения, например, с помощью мази Уитфилда.

Растворы, спреи и аэрозоли. Преимущество этих форм противогрибковых средств - возможность применения на разных стадиях заболевания в составе комплексной терапии, либо самостоятельно. Благодаря активным веществам из группы азолов и аллиламинов, растворы и спреи обеспечивают эффективное фунгицидное и фунгистатическое влияние на возбудителей грибковых заболеваний. Повреждение клеточных мембран грибка и подавление их размножения гарантирует высокие шансы на излечение от болезни и отсутствие рецидивов.

Жидкие формы препаратов применяются обычно от одного до двух раз в сутки, путем нанесения на предварительно очищенную поверхность до полного увлажнения. Обрабатывается пораженный участок и кожа вокруг него. Затем раствор втирается легкими массирующими движениями. Длительность лечения определяется врачом с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Разработаны различные виды растворов, аэрозолей и спреев для лечения поверхностных микозов различной локализации [519].

При лечении паронихии ногтей предлагаются следующие растворы и спреи: Эконазол (Pevaryl), Клотримазол (Canesten), Миконазол (Daktarin). Их применяют 2-3 раза в день в течение нескольких месяцев.

Специально для лечения ногтей предназначены спреи: Бифосин, Ламитель, Тербикс, и растворы в виде капель: Микоспор, Ци-

клопирокс, Тербинафин, Кандид, Экзодерил, Клотримазол, Хлорнитрофенол.

Для лечения орального кандидоза рекомендуется использование капель Нистатин (Nilstat), пероральной суспензии Амфотерицин (Fungilin).

Противогрибковые препараты на основе воды чаще всего употребляют в виде примочек, влажновысыхающих повязок и согревающих компрессов.

Примочки накладывают на пораженный участок кожи в виде сложенной в 4-5 слоев марли, смоченной в охлажденном растворе. По мере согревания, через каждые 15-20 минут, ее вновь смачивают. Такая процедура продолжается 1-1,5 часа, после чего делается перерыв на 12 часов. Вследствие испарения воды примочки резко охлаждают кожу и вызывают сужение кровеносных сосудов. Это позволяет применять примочки при островоспалительных поражениях кожи, резко гиперемизированной, с отеком и мокнутием.

Влажновысыхающую повязку применяют следующим образом: сложенную в 4-5 слоев марлю, смоченную в соответствующем растворе, накладывают на пораженный участок кожи, покрывают тонким слоем гигроскопической ваты и перебинтовывают. Повязку меняют по мере ее высыхания (обычно через 3-4 часа), медленно испаряющаяся жидкость охлаждает кожу, как и примочка, только менее активно, способствует стиханию симптомов острого воспаления, что показано при лечении подострых воспалительных процессов, сопровождающихся мокнутием. В зависимости от лекарственных средств, входящих в состав примочки, она оказывает вяжущее, дезинфицирующее, высушивающее действие, а в целом - противовоспалительный эффект.

Согревающие компрессы действуют на кожу влажным теплом и применяются, главным образом, при лечении хронических воспалительных процессов. Вызывая активную гиперемию, они повышают обменные процессы на пораженном участке кожи и способствуют разрешению воспалительного инфильтрата.

Кроме того, наружно применяют различные спиртовые противозудные и фунгицидные растворы. К спиртовым средствам относятся растворы борной и салициловой кислот, резорцина, ляписа,

йода, анилиновых красителей и др. Этиловый спирт может вызывать раздражение кожи и создавать вяжущий эффект, что ведет к ее высушиванию, поэтому наиболее желательная концентрация спирта - 70%.

Суспензии применяют при воспалительных и островоспалительных (немокнущих) заболеваниях кожи (экземы, дерматиты, зудящие дерматозы и др.). Перед применением их следует взболтать для равномерного смешивания всех ингредиентов мелкодисперсных порошкообразных веществ, которые находятся во взвешенном состоянии в воде с маслом или глицерином. Жидкая часть суспензии вскоре после смазывания ею кожи испаряется, а порошкообразные вещества откладываются тонким слоем и длительное время на ней удерживаются. В большинстве случаев в состав суспензии входят в равных частях тальк, цинк, глицерин и дистиллированная вода. Больше жидкости (до 50-60%) добавляют для получения охлаждающего действия и, наоборот, для создания защитной пленки на коже жидкости берется 20-40%. Если у больного сухая кожа или необходимо длительное воздействие лекарственного вещества, рекомендуется назначать масляные взвеси. Для ускорения высыхания и усиления эффекта в болтушки обычно добавляют до 10% спирта или ихтиол, серу, ментол, анестезин, деготь и др.

Пасты применяют при наличии на коже серозной корочки (у больных экземой), при гиперемии (у больных дерматитом) и др. Паста состоит из равных частей порошкообразной и жировой основ, имеет тестообразную консистенцию, проникает в кожу глубже, чем присыпки и *суспензии*. В зависимости от состава (нафталан, сера, деготь, ланолин, вазелин), паста действует как охлаждающее, размягчающее и противовоспалительное средство. Паста хорошо защищает кожу при потертостях после спада островоспалительных явлений.

Мази, кремы, гели. Привычные и наиболее востребованные противогрибковые средства для лечения дерматомикозов местного действия выпускаются в виде кремов, мазей и гелей. Противогрибковые мази бывают отшелушивающие, зудоуспокаивающие, эпителизирующие, смягчающие, рассасывающие и др. Они безопасны с точки зрения негативного воздействия на организм человека,

высокоэффективны при условии применения на ранних стадиях заболевания. Использование местных средств оказывает хороший эффект при поверхностных микозах (голеней, стоп, кистей, туловища, бороды, разноцветного лишая) и других грибковых заболеваниях поверхностной локализации. Мази, кремы и гели широко применяются в гинекологической практике для лечения кандидоза (молочницы).

Использование мазей для лечения грибковых инфекций имеет ряд преимуществ:

- точная терапевтическая концентрация препарата на 1 см³ наружного средства;
- возможность использования у больных, которым противопоказано применение системных антимикотиков (заболевания почек и печени);
- отсутствие серьезных побочных эффектов и аллергических реакций;
- возможность применения на протяжении длительного промежутка времени;
- доступная цена и легкость в применении.

Однако мази не всегда эффективны при запущенных грибковых инфекциях, для лечения которых необходимо также применение пероральных и парэнтеральных форм противогрибковых средств.

В качестве основы мазей и кремов обычно используют животные и растительные жиры, масла, вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли и другие компоненты с добавлением различных лекарственных средств. Основные активные вещества, входящие в состав мазей, кремов и гелей, относятся к группам антибиотиков, азолов и аллиламинов (таблица 8) [520]. На основе полиеновых антибиотиков выпускаются следующие мази: Нистатиновая, Левориновая, Амфотерициновая; крем Пимафуцин и другие [521,522]. К азольным препаратам относится Клотримазол, который производится в форме мази и крема, кремы Мифунгар и Низорал, мази Микозорал и Кандид и многие другие. Аллиламиновые препараты, применяемые для местного воздействия, включают в себя кремы

Экзодерил, Тербинокс, Ламизил, Тербизил, мазь Тербинафин и другие средства.

Таблица 8 – Противогрибковые мази на основе разных групп действующих веществ

Торговое название	Концентрация противогрибкового вещества	Форма выпуска	Производитель
1	2	3	4
Препараты на основе антибиотиков			
Гризефульвин	Гризефульвин, 2,5%	Линимент, туба 30 г	Борщаговский ХФЗ, Украина
Нистатиновая мазь	Нистатин, 100000 ЕД/г	Мазь, туба 15 г	Нижфарм, Россия
Пимафуцин	Натамицин, 2%	Крем, туба 15 г	Yamanouchi Europe, Нидерланды
Амфотерицин В мазь	Амфотерицин В, 30000 ЕД/г	Мазь, туба, 15 г и 30 г	Синтез Курган, Россия
Левориновая мазь	Леворин, 500000 ЕД/г	Мазь, туба 30 г	Биосинтез ОАО (Россия), Нижфарм ОАО (Россия)
Препараты на основе азолов			
Низорал	Кетоконазол, 2%	Крем, туба 15 г, 30 г	Janssen Cilag, Бельгия
Кандибене	Клотримазол, 1%	Крем, туба 30 г	Merckle, Германия
Кандид	Клотримазол, 1%	Крем, туба 20 г	Glenmark, Индия
Канестен	Клотримазол, 1%	Мазь, туба 20 г	Egis, Венгрия
Клотримазол	Клотримазол, 1%	Мазь, банка, туба 25 г	Борщаговский ХФЗ, Украина
Клотримазол	Клотримазол, 1%	Крем, туба 15 г	Elegant India, Индия
Клотримазол	Клотримазол, 1%	Крем, туба 20 г	Synmedic Laboratories, Индия,
Лотримин	Клотримазол, 1%	Крем, туба 15 г	Schering-Plough, США/ Португалия
Синиум	Клотримазол, 1%	Мазь, туба 15 г	Deepharna Limited, Индия

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Дактарин	Миконазол, 2%	Крем, туба 15 г, 30 г	Janssen Cilag, Бельгия
Миконазол	Миконазол, 2%	Крем, туба 15 г	Elegant India, Индия
Фунгибель	Миконазол, 2%	Крем, туба 30 г	Purna Pharmaceuticals, Бельгия,
Гино-Певарил	Эконазол, 1%	Крем, туба 78 г	Cilag, Швейцария
Певарил	Эконазол, 1%	Крем, туба 15 г, 30 г	Cilag, Швейцария
Экодакс	Эконазол, 1%	Крем, туба 10 г	Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия
Травоген	Изоконазол, 1%	Крем, туба 20 г, 50 г	Schering, Германия
Препараты на основе аллиламинов			
Ламизил	Тербинафин, 1%	Крем, туба 30 г	Novartis Pharma
Экзодерил	Нафтифин, 1%	Крем, туба 15 г	Biochemie, Австрия
Прочие препараты			
Баграфен	Циклопироксо-ламин, 1%	Крем, туба 20 г, крем ваг. туба 40 г	Hoechst AG, Германия
Бетадин	Поливинилпирролидон йод, 1%	Мазь, туба 20 г	Egis, Венгрия,
Декаминовая мазь	Декамин, 0,5%, 1%	Мазь, туба 30 г	Таллиннский фарм. завод, Эстония
Йодопириновая мазь	Йодопирон, 1%	Мазь, банка 30 г, 100 г, 1000 г	ОАО «Красная звезда», Украина,
Мирамистин мазь	Мирамистин, 0,5%	Мазь, туба 15 г, 20 г, 30 г, банка 2000 г, 1000 г, 100 г, 30 г	ФФ «Дарница», Украина
Толмицен	Толциклат, 1%	Крем, туба 30 г	Pharmacia & Upjohn, Италия

Наиболее распространенными для лечения грибковых заболеваний кожи, ногтей и волос являются мази, в состав которых входят производные азола. Они составляют 56% от общего количества противогрибковых мазей. Среди мазей, включающих в качестве активного вещества производные азола, 50% являются препаратами, содержащими клотримазол. Это связано с высокой эффективностью клотримазола и хорошим соотношением цена-качество. При наружном применении мази и крема концентрация клотримазола в нижних слоях эпидермиса значительно превышает величину минимальной подавляющей концентрации, установленной *in vitro* для дерматофитов.

В настоящее время большую популярность приобрели мази и гели для лечения микоза стоп. Среди этого ряда препаратов наиболее популярными и эффективными являются: «Кандид» (клотримазол), «Низорал» (кетоконазол), «Экзодерил» (нафтифин) и «Ламизил» (тербинафин). Способ применения мазей заключается в регулярном (1-2 раза в сутки) нанесении лекарственного средства на предварительно очищенный участок кожи, пораженный заболеванием. Мазь наносят в виде тонкого слоя, чтобы полностью покрыть пораженный участок и участки здоровой кожи рядом и втирают её круговыми движениями. Курс лечения может занимать около от двух до шести недель, часто необходимо повторное лечение.

Препараты в виде крема также весьма активно используются для лечения грибковых поражений стоп [522]. Как и мазь, средство наносится на сухие чистые участки пораженной кожи или ногти. В некоторых случаях перед использованием крема необходимо удалить часть поврежденной ногтевой пластинки, чтобы обеспечить максимальное проникновение препарата. Длительность лечения с использованием кремов, как и мазей, составляет от двух недель до одного месяца в зависимости от тяжести поражения и степени распространенности процесса. Наиболее широко используемыми являются следующие противогрибковые кремы: «Миконорм» (кандидозы ногтей и стоп), «Экодакс» (смешанные грибково-бактериальные инфекции), «Залаин» (микозы стоп, кистей, туловища, кандидозы, разноцветный лишай).

Местные средства от онихомикоза применяются исключительно на начальных стадиях заболевания и только при наличии сопутствующего поражения кожи стоп. Непосредственно на ноготь мази могут не оказывать нужного воздействия, так как они довольно плохо проникают через толстую пластинку к возбудителю болезни. Любой лекарственный состав против грибка ногтей, в том числе и мазь, следует наносить и на кожу пальцев. Обычно такого рода средства не требуют смывания. Длительность лечения зависит от степени тяжести заболевания и чувствительности грибка к препарату. Современный фармацевтический рынок предлагает широкий выбор мазей для ногтей ног и рук в случае поражения их патогенными грибами.

Для усиления противогрибковой активности, расширения спектра действия мазей, снижения риска появления аллергических реакций, а также уменьшения дозировки лекарственных веществ разработаны комбинированные препараты, содержащие в своем составе помимо активного противогрибкового вещества, антибактериальные соединения, глюкокортикоиды или кератолитические средства (таблица 9) [519]. Среди зарегистрированных противогрибковых мазей преобладают однокомпонентные мази (примерно 73%). Комбинированные мази составляют около 27%, причем основное количество комбинированных мазей в своем составе содержит кортикостероидные гормоны.

Таблица 9 – Противогрибковые комбинированные мази

Торговое название	Противогрибковое вещество, концентрация	Другие действующие вещества, концентрация	Форма выпуска	Производитель
1	2	3	4	5
Мази, содержащие кортикостероидные гормоны				
Нистаформ	Нистатин, 100000 ЕД/г, К्लीохинол 3%	Гидрокортизон, 1%	Мазь, туба 20 г	Eipico, Египет

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
Пимафукурт	Натамицин, 1%	Гидрокортизон, 1%, антибактериаль- ный антибиотик неомицин, 0,35%	Мазь, туба 15 г Крем, туба 15 г	Yamanouchi Europe, Ни- дерланды
Лотридерм	Клотримазол, 1%	Бетаметазон, 0,05%	Крем, туба 15 г	Schering- Plough, Португалия/ Бельгия/ США
Тридерм	Клотримазол, 1%	Бетаметазон, 0,5%, антибактериаль- ный антибиотик гентамицин, 0,1%	Мазь, туба 15 г	Schering- Plough, Португалия/ США,
Микозолон	Миконазол, 2%	Мазипредон, 0,25%	Мазь, туба 15 г	Gedeon Richter, Вен- грия
Травокурт	Изоконазол, 1%	Дифлукортолона валерат, 0,1%	Крем, туба 15 г	Schering, Германия
Сикортен Плюс	Триклозан, 1%	Галометазон, 0,05%	Крем, туба 10 г	Ciba-Geigy, Швейцария
Дермозолон	5-хлор- 7-йод-8- оксихинолин, 3%	Преднизолон, 0,5%	Мазь, туба 5 г	Gedeon Richter, Вен- грия
Лоринден С	Йодохлорги- дроксихино- лин3%	Флуметазон, 0,02%	Мазь, туба 15 г	Jelfa, Польша
Мази, содержащие кератолитические средства				
Клотрисал- КМП	Клотримазол, 1%	Салициловая кислота, 1%	Мазь, туба 15 г, 30 г	КМП, Украина
Микоспор — набор для лечения ногтей	Бифоназол, 1%	Мочевина, 40%	Мазь в распре- делителе, 10 г	Bayer, Герма- ния

В настоящее время для лечения грибковых заболеваний предлагаются синергитические комбинации лекарственных веществ, позволяющие снизить дозы ингредиентов и уменьшить их токсичность. Например, имеются синергитические комбинации рассчитанных количеств аллиламинов (нафтифина, тербинафина) и производных азола (флуконазола, интраконазола).

При лечении грибковых инфекций необходимо учитывать то, что грибы, кроме поражения кожи и ее придатков, могут вызывать микотическую сенсibilизацию, обуславливая появление аллергических реакций. Поэтому важное место в лечении микозов занимают десенсибилизирующие и противовоспалительные средства. Для этих целей разработаны мази, в составе которых противогрибковые вещества комбинируются с кортикостероидными гормонами: «Дермозолон», «Лоринден С», «Микозолон», «Травокорт», «Сикортен Плюс» и др. Однако, они в свою очередь могут вызывать значительные побочные явления: обострение имеющегося инфекционного процесса кожи, повышение чувствительности к свету, нарушение пигментации, задержку регенерации. Кроме того, при длительном применении или нанесении на большую поверхность кожи, возможно появление системных побочных эффектов, характерных для глюкокортикоидов.

Кератолитические средства (салициловую кислоту, мочевины и др.) вводят в состав противогрибковых мазей для повышения доступности лекарственных веществ, а также для размягчения ороговевших частичек кожи. Эти препараты применяются для лечения онихомикоза и дерматомикозов, сопровождающихся гиперкератозом.

В настоящее время продолжается разработка и обновление арсенала новых эффективных противогрибковых мазей, кремов и гелей. Так, в 2013 году в противогрибковую терапию введен новый эффективный азольный препарат в виде 1% крема Луликоназол (Luzu) для лечения дерматофитии разной локализации, в 2014 году FDA одобрило применение в медицине нового 2% геля Нафтин (Naftin) для лечения межпальцевой дерматофитии стоп. Новый 2% гель Кетоконазол (Xolegel) предложен разработчика-

ми для лечения себорейного дерматита, вызываемого *Malassezia furfur*. Новый противогрибковый препарат Розеофунгин-АС на основе пентаенового антибиотика, предложенный разработчиками в виде 2% мази для лечения микозов кожи (микозов стоп и гладкой кожи) разной этиологии, с 2014 года проходит клинические испытания в Казахстане.

Порошки предназначены для нанесения на кожу между пальцами ног или в области паха. Противогрибковый порошок необходимо наносить на пораженные участки один или два раза в день. Часто порошок применяют в промежутках между использованием противогрибковых кремов.

Шампуню с противогрибковым действием используются в основном для лечения перхоти/себорейного дерматита, но используются также в качестве дополнения для лечения стригущего лишая и псориаза волосистой части головы. Наиболее эффективные ингредиенты, входящие в состав шампуней, кетоконазол (Daktagold шампунь; Ketopine шампунь, Nizoral шампунь; Sebizole шампунь), миконазол (Hair Science шампунь) и циклопирокс (Stiprox шампунь). Рекомендуется обрабатывать пораженные участки неразбавленным раствором, оставлять на 15 минут и тщательно промывать. Процедура повторяется ежедневно в течение 1-ой недели, далее для профилактики шампунь применяют 1 раз в неделю.

Кератолитические пластыри. Местные препараты от грибка ногтей на ногах должны проникать в глубокие ногтевые слои и ногтевое ложе. Применение противогрибковых пластырей помогает удалять с поверхности ногтя поврежденные грибком ткани. Пластыри состоят, как правило, из трихлоруксусной или салициловой кислоты, мочевины, противогрибкового препарата и антисептика.

Противогрибковый пластырь накладывается на пораженный ноготь и закрепляется бинтом или лейкопластырем. Затем, по прошествии времени, указанному в инструкции, повязка снимается, происходит удаление пораженных участков ногтевой пластины и нанесение на ее поверхность противогрибкового сред-

ства. Данный метод не имеет противопоказаний.

Лечебные лаки. Данная лекарственная форма относится к новому виду средств лечения онихомикоза, который имеет ряд преимуществ, позволяющих избежать косметических дефектов, связанных с частичным, либо полным удалением ногтевой пластины [523, 524]. Лечебные лаки оказывают необходимое подсушивающее и размягчающее действие, обеспеченное наличием таких активных веществ, как спирт и экстракты масел. Лаки проявляют эффективность при условии поражения не более 50% ногтевой пластинки.

Основу лаков составляют те же препараты, которые входят в состав кремов и других наружных средств против грибков ногтей. Лечебные лаки используются на начальных стадиях заболевания как самостоятельно, так и в составе комплексной терапии микозов. Лаки наносятся на обезжиренную ногтевую пластинку не чаще двух раз в неделю. Курс лечения длительный, от одного месяца до полугода и более, особенно у пожилых людей. Среди противогрибковых лаков широко используются такие средства, как Лоцерил (аморолфин), Демиктен (поливинилацетатная эмульсия), Экзодерил (нафтифин), Батрафен (циклопирокс) Последний препарат применяется даже в запущенных случаях, когда поражено более двух третей ногтевой пластинки.

Механизм воздействия лака заключается в следующем: нанесенное средство проникает в ногтевую пластину, заполняя каждый слой; на этапе затвердения лака происходит изоляция ногтя от свободного поступления воздуха, вызывающая гибель возбудителей и остановку процесса их размножения; в состав лаков входит специальный активный компонент, ингибирующий рост грибов; образование защитной пленки на ногтевой пластине предотвращает риск рецидива заболевания.

Противогрибковые лаки могут использоваться не только для преодоления онихомикоза. Микозан эффективен при лечении ногтевого лишая, Лоцерил восстанавливает кожный покров, лечит трещины и устраняет неприятный запах, Батрафен и Демиктен используют для лечения запущенных форм грибковых

заболеваний ногтей, одновременно устраняя воспаление кожи и неприятные запахи. Лак Бельведер служит для применения на финальной стадии лечения, препятствуя рецидивам.

Влагалищные таблетки и свечи с противогрибковым действием широко используются в гинекологии при грибковых вагинальных инфекциях. Для лечения вульвовагинального кандидоза успешно применяют вагинальные свечи Пимафуцин (натамицин), Ливарол (кетоконазол), Гино-Певарил (эконазол), Гинезол 7 (миконазол), Залаин (сертиконазол), Иמידил, Антифунгол 500, Кандизол, Клотримазол (клотримазол) и др. [519].

Противогрибковые влагалищные свечи используют 1 раз в сутки, курс лечения зависит от дозы лекарственного вещества и тяжести заболевания. Обычно курс составляет 3-6 дней, при высоких дозах активного вещества возможно однократное применение, при низких концентрациях требуется лечение в течение 7-14 дней.

При смешанной вагинальной инфекции предпочтение отдается комбинированным лекарственным препаратам местного действия [493]. В состав вагинальных таблеток «Тержинан» входят четыре активных действующих вещества: тернидазол, нистатин, неомицин, преднизолон. Тернидазол и нистатин оказывают противогрибковое действие, кроме того, тернидазол обладает выраженным противотрихомонадным действием, подавляет жизнедеятельность гарднерелл. Неомицин, антибиотик из группы аминогликозидов, активен по отношению к большинству условно-патогенных микроорганизмов, обитающих на стенках влагалища. Преднизолон – глюкокортикоидный гормон, снимающий воспаление, отек и зуд.

3.6 Маркетинг противогрибковых препаратов для местного применения

Мировой рынок противогрибковых препаратов оценен в \$ 10,7 млрд. в 2011 году и, по прогнозам, достигнет \$ 12,2 млрд. в 2016 году. За пять лет совокупные темпы годового роста (CAGR)

для этих лекарственных средств достигли 2,7% [525]. Доля противогрибковых препаратов на фармацевтическом рынке США составила почти \$ 4,5 млрд. в 2011 году и, как предполагают, составит почти \$ 4,9 млрд. в 2016 году, рост в среднем фиксируется на уровне 1,7%. С другой стороны, европейский рынок противогрибковых препаратов оценивался в \$ 3,6 млрд. в 2011 году и, по прогнозам, увеличится до \$ 3,9 млрд. в 2016 году, показав чуть меньший среднегодовой темп роста в 1,5%. Продажи ряда известных и новых противогрибковых агентов попадают в категорию «блокбастеров». Среди них, флуконазол и тербинафин имели пик продаж за исследуемый период в объеме свыше \$ 1 млрд. Уровень продаж вориконазола составил \$ 800 млн., итраконазола - \$ 900 млн. и каспофунгина - \$ 600 млн.

Маркетинговые исследования, проведенные в России и Казахстане, показали тенденцию к увеличению продаж местных противогрибковых средств с доминированием препаратов иностранного производства.

В период 2012-2013 гг. объем реализации противогрибковых препаратов для наружного применения в России достиг 5,88 млрд. руб. в розничных ценах, что на 4% превышало показатели предыдущего периода, причем наиболее востребованными являются наружные лекарственные препараты, на долю которых приходится более 90% продаж всех антимикотиков в натуральном и стоимостном выражении [526].

В период 2009-2010 гг. объем рынка продаж противогрибковых препаратов в Казахстане, по данным отчета «Мониторинг розничных продаж ГЛС в РК» компании Vi-ORTIS Group Consulting, составил 288,8 млн. тенге в стоимостном выражении и 365,0 тыс. упаковок в натуральном выражении, средняя цена упаковки – 791 тенге [525].

В таблице 10 представлена характеристика ряда противогрибковых препаратов, зарегистрированных на территории Казахстана, цена указана на 2016 год.

Таблица 10 - Торговое наименование и МНН ряда противогрибковых препаратов местного применения на рынке Казахстана

Торговое наименование	Производитель, страна	МНН	Лекарственная форма	Стоимость тенге, 2016 г.
1	2	3	4	5
Терфалин	Нобель, Казахстан	Тербинафин	Крем	2500
Ламизил	Швейцария, Новартис	Тербинафин	Крем	5100
Фунготербин	Нижфарма ОАО, Россия	Тербинафин	Крем, спрей	2030 2050
Тербизил	Гедеон рихтер, Венгрия	Тербинафин	Крем	2915
Ламикон	Фармак ОАО, Украина	Тербинафин	Крем, спрей	2680 3500
Дермазол	Кусум Хелткер, Индия	Кетоконазол	Крем, шампунь	2460 3290
Кандид	Гленкмарк фармасьютикалз	Клотримазол	Крем	2025
Клотримазол	Медана фарма АО, Польша	Клотримазол	Крем	1000
Кандибене	Меркле Гмбх, Германия	Клотримазол	Крем	900
Травоген	Интендис МСпА, Италия	Изоконазол	Крем	2830
Залаин	Феррер Интернационал, Испания	Сертаконазол	Крем	3140

Противогрибковые препараты по международным наименованиям (МНН) распределяются неравномерно. Например, МНН тербинафин представлен в России 16 торговыми марками, клотримазол - 9, бифоназол и кетоконазол имеют по 5 торговых марок, тогда как 12 МНН представлены только одним препаратом, чаще всего зарубежного производства. По отдельным наименованиям «повторение» ассортимента отличает как отечественные, так и импортные средства. Например, тербинафин и клотримазол выпускают в России 19 предприятий, кетоконазол представляют Johnson & Johnson и несколько российских производителей («Акрихин», Муромский

приборостроительный завод).

Ценовой диапазон предложений для противогрибковых препаратов местного назначения в России также многообразен: разброс розничных цен в группе D01A в России - от 40 руб. до 1590 руб. [526]. Среди лаков наиболее дорогостоящим в России является «Лоцерил», хотя в натуральных показателях на его долю приходится лишь 2,4% продаж.

Значительный прирост продаж, как в стоимостных, так и натуральных показателях в России продемонстрировала торговая марка «Кандид» (МНН клотримазол): +53% [526]. МНН клотримазол относится к ранним поколениям противогрибковых препаратов. Несмотря на постоянное появление новых поколений антимикотиков, клотримазол является хорошо реализуемым препаратом для местной противогрибковой терапии на территории стран СНГ, что объясняется доступной ценой и высокой эффективностью. Препараты клотримазола имеются в наличии на рынке в различных формах выпуска — крем, раствор и порошок для наружного применения, что расширяет возможности его использования при различных видах микозов. В Казахстане в период 2009-2010 года наибольший рост продаж показали аллиламины: Тербизил (48%) и Ламизил (41,6%) [525].

Доминирующее положение в странах СНГ занимают противогрибковые средства для местного применения иностранного производства. По итогам маркетингового исследования (2012-2013 гг.) в России лидирующее положение имеют следующие производители наружных противогрибковых средств: Novartis Pharma, Galderma, Glenmark, Sanofi-Aventis, Cheminova, Stada, на которые приходится примерно 83% фармацевтического рынка. Лидерами по объему продаж группы противогрибковых препаратов для наружного применения в России являются аллиламины - Ламизил и Экзоделрил [525]. Доля их продаж по итогам маркетингового исследования 2012-2013 гг. составляет 34,4%, несмотря на отрицательный прирост продаж - 2%. Среди зарубежных торговых марок наибольший прирост продаж после ряда активных маркетинговых кампаний также продемонстрировали хорошо известные потребителям препараты «Кандид» (53%), «Лоцерил» (42%) и «Скин-кап» (21%). В ТОП 7 наружных противогрибковых средств в России входят также Батрафен, Термикон и Фунготербин.

В Казахстане в рейтинге TOP 5 (2009-2010 гг.) лидерами по объему продаж группы противогрибковых препаратов для наружного применения в стоимостном выражении, как и в России, являются аллиламины: Ламизил (44,9 млн. тенге, доля рынка 15,5%) и Тербирил (40,1 млн. тенге и 13,9%). Высокий уровень продаж также показали Низорал (32,5 млн. тенге - 11,5%), Экзодерил (18,4 млн. тенге - 6,4%) и Клотримазол (14,4 млн. тенге - 5,0%). В стоимостном выражении объем продаж данных препаратов составил половину объема аптечных продаж противогрибковых средств, применяемых для лечения кожи (примерно 52%) [525]. Однако по объему продаж противогрибковых препаратов в натуральном выражении лидирующее положение занимают Клотримазол (53,6 тыс. упаковок, доля рынка 14,7%), Микосептин (29,0 тыс. упаковок, доля рынка 7,9%), Миконаз (26,7 тыс. упаковок, доля рынка 7,3%), Экзодерил (24,3 тыс. упаковок, доля рынка 6,7%), Нистатиновая мазь (23,7 тыс. упаковок, доля рынка 6,5%). Данная характеристика является более точной, так как показывает реальный спрос населения на противогрибковые препараты в связи с их более низкой ценой и более высокой доступностью.

Лекарственные средства, импортируемые из шести стран-производителей (Швейцария, Венгрия, Индия, Бельгия, Чехия, Австрия), удовлетворяют большую часть платежеспособного спроса, предъявляемого к противогрибковым препаратам, на территории Казахстана - 68,5% в стоимостном выражении от аптечных продаж препаратов данной группы. Также на фармацевтическом рынке Казахстана представлены противогрибковые средства, произведенные в России, Турции, Германии, Иордании и Эстонии [526]. Лидерами продаж являются швейцарские препараты (Ламизил, Ламизил Дермгель, Ламизил Уно). Общий объем продаж препаратов, произведенных в странах СНГ, включая и Казахстан, составляет 5,8%. Доля отечественных противогрибковых средств составляет 3,2% объема продаж в стоимостном выражении, это - препараты для местного применения производства компаний Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика АО (Терфалин) и Рауан ТОО НПЦ (Феборцин) [525].

Лидирующими компаниями, экспортирующими противогрибковые препараты наружного применения в Казахстан, являются Novartis Pharma, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Bayer Schering

Pharma, Sanofi-Aventis [525]. По объему продаж в денежном выражении лидером рынка, чьи препараты пользуются наибольшим спросом в Казахстане, является, как и в России, корпорация Novartis Pharma с объемом продаж 66,0 млн. тенге. Алматинская фармацевтическая фабрика Нобел занимает 9 место в общем рейтинге компаний-производителей по объему аптечных продаж противогрибковых средств. Объем продаж противогрибковых препаратов, произведенных компанией, составляет 8,3 млн. тенге (2009-2010 гг.). Однако необходимо отметить, что противогрибковые препараты (Терфалин и другие), выпускаемые компанией Нобел, производятся на основе импортируемых лекарственных субстанций.

На данный момент на территории Казахстана зарегистрировано порядка 80 торговых наименований противогрибковых препаратов для лечения кожи [525]. По объему аптечных продаж их сегмент является достаточно стабильным: ежеквартально в течение анализируемого временного периода 2009-2010гг. доля аптечных продаж противогрибковых препаратов группы D01 составляет около 1% в денежном выражении от общего объема рынка лекарственных средств в Республике Казахстан. Позиция казахстанских производителей на внутреннем рынке противогрибковых препаратов не составляет существенной доли от общего объема реализации: около 3% в денежном выражении.

На сегодняшний день арсенал местных противогрибковых средств чрезвычайно разнообразен. Лекарственные препараты, входящие в него, относятся к разным химическим классам и поколениям, выпускаются под различными коммерческими названиями и нередко в виде нескольких форм (мазь, крем, лосьон и т. д.).

Однако в настоящее время существует множество неудач терапии грибковых заболеваний - отсутствие клинического и микологического излечения, частые рецидивы, отмена препарата из-за побочных эффектов, назначение препарата без учета этиологии и клиники, продолжительные схемы терапии, назначение препарата, неспособного элиминировать возбудителя инфекции.

Препарат для проведения эффективной местной терапии поверхностных микозов кожи должен обладать следующими свойствами: широким спектром антимикотической активности действующего вещества, минимальной кратностью применения и коротким курсом терапии, отсутствием резистентных грибковых патогенов. В

настоящее время эти критерии являются оптимальными для выбора антимикотика с позиции современной фармакотерапии микозов.

Разработка противогрибковых агентов отстает от антибактериальных лекарственных средств. Это является предсказуемым последствием особенностей клеточной структуры грибковых организмов. Бактерии – прокариоты, и следовательно имеют многочисленные структурные и метаболические особенности, отличающие их от клеток человеческого организма. Грибы, напротив, являются эукариотами, в связи с чем, большинство агентов, токсичных для грибов, являются также токсичными для человека. Кроме того, грибы, как правило, растут медленно и часто в многоклеточных формах. Их труднее, чем бактерии определить количественно. Это создает сложности в осуществлении экспериментов, предназначенных для оценки *in vitro* или в естественных условиях, свойств потенциальных противогрибковых лекарственных средств.

В последние годы значительно выросло число пациентов со сниженным иммунитетом по разным причинам. Пациенты с опухолевыми заболеваниями подвергаются химиотерапии, снижающей иммунитет. Пересадка органов также требует применения иммунодепрессантов. Распространение СПИДа значительно увеличило число больных с тяжелыми иммунодепрессивными состояниями. С другой стороны, возросла численность лиц престарелого возраста. Это связано с увеличением продолжительности жизни в развитых странах. К сожалению, у лиц пожилого возраста по естественным причинам происходит снижение защитных сил организма. Такого рода больные являются идеальным объектом для грибковых заболеваний, которые в последнее время широко распространились в устойчивых формах.

Все вышеперечисленное указывает на чрезвычайно высокую актуальность и перспективность исследований, связанных с разработкой и внедрением в медицинскую практику новых противогрибковых препаратов. В Казахстане проблема микозов стоит не менее остро, чем в других странах мира. Создание собственных оригинальных и эффективных противогрибковых препаратов будет не только способствовать решению проблемы импортозамещения жизненно-важных лекарственных средств, но и поможет отечественному здравоохранению в борьбе с одним из наиболее тяжелых недугов человечества – грибковыми инфекциями.

Таблица 6 - Характеристика основных проотивогрибковых средств для местного применения и их производители

Препарат	Форма выпуска	Действующее вещество	Терапевтическое действие	Показания	Производитель
1	2	3	4	5	6
Батрафен	Крем 1% в тубах по 15 г, лак для ногтей 8%, флаконы 3 г	Циклопирокс	Противогрибковое	Все грибковые поражения кожи, грибковые заболевания ногтей	Hoechst Marion Roussel
Бетадин	Мазь 10% в тубах по 20 г; раствор для наружного применения 10% во флаконах по 30 мл; суппозитории вагинальные по 200 мг	Поливидон-йод, комплекс йода с поливинилпирролидоном	Антисептическое. Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном, йод образует с белками йодамины, вызывает их коагуляцию и гибель микроорганизмов.	Ожоги, ссадины, раны, трофические язвы, пролежни, инфекции кожи, инфекционные дерматиты (мазь); смешанные, неспецифические и грибковые вагиниты, трихомониаз (сушп.ваг); дезинфекция кожи и слизистых оболочек перед операцией, обработка асептических ран, бактериальные и грибковые инфекции кожи (раствор)	Egis
Бетадине	7,5 и 10% раствор для наружного применения во флаконах по 100 или 1000 мл, суппозитории вагинальные по 200 мг	Поливидон-йод	Антисептическое широкого спектра (бактерии, грибы, вирусы, простейшие)	Инфекции полости рта и глотки, острые и хронические вагиниты; смешанные инфекции; неспецифические инфекции; вызванные трихомонадами; грибковые поражения. Лечение и предупреждение инфицирования ран, порезов, разрывов, абразий, ожогов.	Alkaloid

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Гинезол	Суппозитории вагинальные по 100 мг	Миконазол	Противогрибковое	Вагинальные и вульвовагинальные кандидозы; суперинфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами; грибковый баланит	SagneI
Гино-Дактарин	Суппозитории вагинальные по 100 мг	Миконазола нитрат	Противогрибковое, антибактериальное	Местное лечение вагинальных и вульвовагинальных кандидозов и суперинфекции, вызванной грамположительными микроорганизмами; грибковый баланит	Janssen-Cilag
Гино-Певарил	Суппозитории вагинальные по 150 и 50 мг	Эконазола нитрат	Противогрибковое	Вульвовагинальные микозы, грибковые баланиты	Janssen-Cilag
Гино Травоген Овулум	Таблетки вагинальные по 600 мг	Изоконазола нитрат	Противогрибковое	Грибковые инфекции влагалища, включая смешанные формы с грамположительными бактериями	Schering AG
Дафнеджин	Раствор наружный 0,2% в одноразовых флаконах по 150 мл; крем 1% в тубах по 78 г в комплекте с 6 аппликаторами; суппозитории вагинальные по 100 мг	Циклопирокс	Противогрибковое широкого спектра, антибактериальное	Лечение и профилактика кандидоза (генерализованный, рецидивирующий, вульвовагинальный), грибковые поражения слизистых оболочек	Poli Industria Chimica/CSC

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Дермозолон	Мазь в тубах по 5 г	Преднизолон и клиохинол (в 1 г мази 5 и 30 мг активных веществ, соответственно)	Противовоспалительное, противоаллергическое, противовирусное, противоотечное, антибактериальное, противогрибковое	Экзема, опрелость и другие дерматиты, характеризующиеся аллергическим воспалением и осложненные бактериальной или грибковой инфекцией; поверхностные ограниченные бактериальные или грибковые заболевания кожи, характеризующиеся аллергическим воспалением, лечение которых другими антибактериальными и антимикотическими средствами оказалось неэффективным	Gedeon Richter
Йенамазол	Крем 1% в тубах по 20г, таблетки вагинальные по 100 и 200 мг, крем вагинальный 2% в тубах по 20 г	Клотримазол	Противогрибковое, антибактериальное, противотрихомонадное	Крем для наружного применения - грибковые заболевания кожи, вызванные дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами (микозы ступней, кожи и кожных складок, поверхностные кандидозы, отрубевидный лишай); заболевания кожи, вызванные Malassezia furfur и Cognibacterium minutissimum (эритразма). Вагинальные формы - грибковые генитальные инфекции (чаще всего вызываемые дрожжеподобными грибами рода Candida)	Sobering AG/ Jeparpharm

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Кандибене	Таблетки вагинальные по 100 и 200 мг, крем 1% в тубах по 30 г	Клотримазол	Противогрибковое широкого спектра, антимикробное	Грибковые заболевания кожи, микозы кожных складок, стоп, онихомикозы; отрубевидный лишай, эритразма, поверхностные кандидозы; микозы, осложненные вторичной пиодермией; генитальные инфекции, вызванные дрожжевыми грибами (кандидозный вульвовагинит, трихомониаз); генитальные сулеринфекции, вызванные бактериями, чувствительными к клотримазолу; санация родовых путей перед родами	Ludwig Merckle
Канестен	Таблетки вагинальные по 100 мг; мазь 1% в тубах по 20 г; раствор наружный 1%, флаконы 20 мл.	Клотримазол	Противогрибковое широкого спектра, антимикробное	Дерматомикозы, дерматофития, трихофития, эпидермофития, микроспория, кандидозы, межпальцевая грибковая эрозия, грибковая паронихия, кандидозный вульвит, кандидозный баланит, отрубевидный лишай, эритразма	Bayet, Egis
Клион-Д	Таблетки вагинальные	Метронидазол и миконазола нитрат (в 1 таблетке по 100 мг активных веществ)	Антипротозойное, антибактериальное, противогрибковое	Местное лечение инфекционных заболеваний влагалища, вызванных <i>Trichomonas vaginalis</i> и/или грибами рода <i>Candida</i>	Gedeon Richter

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Клотримазол	Крем 1% в тубах по 20г, таблетки вагинальные по 100 мг, раствор наружный 1% во флаконах по 15 мл	Клотримазол	Противогрибковое, антибактериальное, противотрихомонадное	Бластомикоз (кандидиаз) и трихомоноз влагалища, родовых путей. Бластомикоз полости рта, слизистых и воспаление языка. Бластомикотическая опрелость, микозы кожи и эпидермы	Ciech-Polfa
Ламизил	Таблетки по 250 мг, 1% крем в тубах	Тербинафина гидрохлорид	Противогрибковое	Грибковые инфекции кожи, ногтей, волос	Novartis
Ларипронт	Таблетки для рассасывания	Лизоцима гидрохлорид и деквалиния хлорид (в 1 таблетке 10 мг и 0,25 мг активных веществ, соответственно	Антимикробное, противовирусное, противовоспалительное	Бактериальные и грибковые инфекционно-воспалительные заболевания полости рта, глотки и гортани (стоматит, фарингит, ларингит, тонзиллит, ангина, молочница и др.); до и после стоматологических и ЛОР-операций	Heinrich Mack Nachf
Лоцерил	Лак для ногтей 5% во флаконах по 2,5 и 5 мл с набором для обработки ногтей, лака	Аморолфин	Противогрибковое, фунгицидное, фунгистатическое	Лечение и профилактика онихомикозов, вызванных дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами	Hoffmann-La Roche
Макмирор комплекс 500	Суппозитории вагинальные; крем вагинальный в тубах по 30 г	Нифурател и нистатин	Антибактериальное, противопротозойное, противогрибковое	Вульвовагинальные инфекции и бели, вызванные бактериями, трихомонадами, грибами рода Candida	Poll Industrie Chimica/CSC

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Микозолон	Мазь в тубах по 15 г	Мазипредон и микоказол (в 1 тубе 2,5 мг и 20мг активных веществ соответственно)	Противогрибковое, противовоспалительное	Грибковые инфекции, вызванные дерматофитами, сопровождаемые выраженным воспалением или иритацией. Микозы, сочетанные с суперинфекцией грамположительными бактериями	Geleop Richter
Микоспор	Крем 1% в тубах по 15 г и 10 г в наборе для лечения ногтей с пластырем и шабером	Бифоназол	Противогрибковое	Онихомикозы, дерматомикозы (поверхностные кандидозы, дерматофития, разноцветный лишай; эриотриаза и др.)	Bayet
Низорал	Крем 2% в тубах по 15 г, таблетки по 200 мг и 30 мг, шампунь 2% во флаконах по 60 мл	Кетоконазол	Противогрибковое	Грибковые инфекции кожи, волос и ногтей, желудочно-кишечного тракта, хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз, системные грибковые инфекции и профилактика их возникновения у больных с пониженными защитными функциями организма. Шампунь - поражения кожи, вызванные дрожжами <i>Pityrosporum</i> (перхоть, себорейная экзема, локальный отрубевидный лишай)	Janssen-Cilag
Нистатина свечи	Суппозитории ректальные по 250 000 и 500 000 ЕД	Нистатин	Противогрибковое	Грибковые заболевания нижних отделов кишечника	Ниж-фарм

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Нистатиновая мазь	Мазь 100 000 ЕД в тубах по 15 и 30 г	Нистагин	Противогрибковое	Кандидоз половых органов, кожи	Белмед-препараты, Акри-хин
Нитрофунгин	Раствор для местного применения 1% во флаконах по 25 мл	Хлоронитро-фенол	Противогрибковое	Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, кандидозы, микотические экземы; микоз наружного слухового прохода	Galena
Орунгал	Капсулы по 100 мг	Итраконазол	Противогрибковое	Вульвовагинальный кандидоз, отрубевидный лишай, дерматомикозы, грибковый кератит, оральный кандидоз, онихомикоз, системные микозы	Janssen-Cilag
Пимафукорт	Крем, мазь в тубах по 15 г	Нагамин, неомицин и гидрокортизон	Местное антибактериальное, противогрибковое, Противовоспалит.	Поверхностные дерматозы, инфицированные бактериями или грибами, отомикозы	Yama-pouchi Europe
Пимафуцин	Крем 2% в тубах по 30 г, суппозитории вагинальные по 100 мг	Нагамин	Противогрибковое	Микозы кожи и слизистых: грибковые заболевания ротовой полости; отомикозы, наружные отиты (в т.ч. осложнившиеся кандидозом); кандидоз кожи и ногтей, кандидоз кишечника, грибковые вагиниты, вульвиты, вульвовагиниты, баланопоститы, дерматомикозы	Yama-pouchi Europe

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Полижинакс	Капсулы вагинальные	В 1 вагинальной капсуле - неомицина сульфата - 35 000 ME, полимиксина В сульфата - 35 000 ME и нистатина -100 000 ME	Антибактериальное, противогрибковое	Вагинальные и цервикагинальные инфекции, предоперационная профилактика инфекций при гинекологических вмешательствах, перед родами и абортom, при установке внутриматочной спирали, до и после диатермокоагуляции шейки матки, перед внутривнутривагинальными исследованиями	Innotech
Стопангин	Аэрозоль для орошения во флаконах по 45 мл, раствор для местного применения во флаконах по 100 мл	Гексетидин, смесь эфирных масел и метилсалицил-лат	Антисептическое, противогрибковое, анальгезирующее, обволакивающее	Воспалительные заболевания полости рта и гортани (ангина, тонзиллит, фарингит, стоматит, афты, глоссит, гингивит, пародонтоз, пародонтопатия, инфицирование альвеол); грибковые заболевания полости рта и гортани (молочница); кровоточивость десен, гингивита полости рта (дезодорирующее средство), до и после оперативных вмешательств, травмы полости рта и гортани, грипп и острые респираторные заболевания (вспомогательное средство), ангина, вызванная стрептококками (совместно с антибиотиками)	Galena

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Тержинан	Таблетки вагинальные по 200 и 100 мг	Тернидазол, неомицина сульфат, нистатин и преднизолон	Трихомонацидное, антибактериальное, противогрибковое, противовоспалительное	Бактериальные вагиниты, вызванные пиогенной флорой; трихомониаз влагалища; вагиниты, вызванные грибами рода кандиды; смешанные вагиниты; профилактика вагинитов перед гинекологическими операциями, перед родами или абортom, до и после установки внутриматочной спирали, до и после диатермокоагуляции шейки матки, перед гистерографией	Lab. Bouchata
Толмицен	Крем 1% в тубах по 30 г	Толциклат	Противогрибковое при наружном применении	Эпидермофития стоп, эпидермофития паховых и других кожных складок, отрубевидный лишай, эритразма	Pharma- Cia & Upjohn
Травоген	Крем 1% в тубах по 20 г	Изоконазола нитрат	Противогрибковое	Наружное лечение всех видов микозов	Sobering AG
Травокорт	Крем в тубах по 15г	Изоконазола нитрат 1%, флуоокортолон 0,1%	Противогрибковое, противовоспалительное, противозудное	Грибковые инфекции кожи (дерматомикозы), сопровождающиеся значительными воспалительными или экзематозными проявлениями; смешанные инфекции, дерматомикозы стоп, рук, головы, паховых складок, гладкой кожи, кандидоз околоногтевых поверхностей, разноцветный лишай	Schering AG

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Тридерм	Крем в тубах по 15г	Бетаметазона дипропионат, клотримазол и гентамицина сульфат (в 1 г крема 0,5, 10 и 1 мг активных веществ соответственно)	Местное противовоспалительное, противозудное, бактерицидное, фунгицидное	Экземы, вызванные бактериальными или грибковыми возбудителями, включая дерматозы в паховой области	Schering-Plough
Ундецина мазь	Мазь в банках по 15г	Ундецилено-вая кислота, меди ундециленат и пара-хлорфениловый эфир глицирина (в 100 г мази 8,8 и 4 г активных веществ, соответственно)	Противогрибковое	Различные формы эпидермофитии, грибковые дерматозы	Галич-фарм
Фридерм деготь	Шампунь во флаконах по 150 мл	Очищенный каменноугольный деготь	Противогрибковое	Для лечения себореи и псориаза волосистой части головы, а также для устранения перхоти и избытков кожного сала	Schering-Plough
Фукурцин	Раствор для наружного применения 10 мл	Фенол, резорцил, борная кислота, фукусин основной	Антимикробное, противогрибковое	Гнойничковые и грибковые заболевания кожи, поверхностные раны, эрозии, трещины, ссадины	Ретиноиды

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Цинкундан	Мазь в банках по 15 г	Ундецилено-вая кислота, цинка ундециленат и анилид салициловой кислоты	Противогрибковое	Грибковые заболевания кожи (эпидермофиты, дрожжевые дерматозы и др.)	Галич-фарм
Экзодерил	Крем 1 % в тубах по 15 и 30 г; раствор для наружного применения 1%, флаконы 10 мл	Нафтифина гидрохлорид	Противогрибковое, антибактериальное, противовоспалительное, противозудное	Дерматомикозы, онихомикозы, вызванные дерматофитами, дрожжевыми и другими грибами	Віосхе-міс
Экодакс	Крем 1 % в тубах по 10 г	Эконазола нитрат	Противогрибковое широкого спектра	Дерматомикозы, вагинальные кандидозы	Unique

4 НОВЫЙ ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ «РОЗЕОФУНГИН-АС, МАЗЬ 2%»

В настоящее время ведущими фармацевтическими компаниями активно разрабатываются новые противогрибковые препараты. Во многом это связано с ростом уровня заболеваемости грибковыми инфекциями, обусловленным расширением объемов антибактериальной терапии, постоянным увеличением спектра активности патогенных грибов, распространением иммунодефицитных заболеваний и повышением устойчивости грибов к применяемым в медицине лекарственным средствам. Мировой уровень продаж противогрибковых препаратов увеличивается год от года. Ежегодно появляются новые противогрибковые фармацевтические составы, особенно для лечения наиболее распространенных грибковых заболеваний – поверхностных микозов. Вместе с тем, далеко не все предлагаемые лекарственные средства выдерживают испытания и одобряются для применения в медицинской практике, до рынка доходят лишь единичные препараты. Кроме того, появление лекарственно устойчивых форм возбудителей грибковых инфекций происходит настолько быстро, что фармацевтический рынок не успевает отреагировать выпуском новых более эффективных препаратов. Поэтому разработка и доведение до практического использования новых противогрибковых лекарственных средств продолжает оставаться в ряду наиболее актуальных задач современной медицинской науки и фарминдустрии.

Важным аспектом поддержания стабильности системы здравоохранения в любой стране является обеспеченность достаточными запасами лекарств, позволяющих удовлетворить текущие потребности населения в медицинских препаратах. Более того, наличие собственного производства лекарственных средств является одним из необходимых условий обеспечения стратегической безопасности страны.

По рекомендации Всемирной организации здравоохранения, стратегическая безопасность страны обеспечивается при 20% доле отечественной фармацевтической продукции на рынке. В Испании, с населением 39 млн. человек, она составляет 62%, во Франции (57

млн.) - 53%, Израиле (6 млн.) - 42%, России (142 млн.) - 35%, Беларуси (10 млн.) - 25%, Грузии (4 млн.) - 20%, Латвии (3 млн.) - 15%. По сравнению с другими странами фармацевтическая промышленность Казахстана занимает на фармацевтическом рынке страны лишь небольшую долю (8-10%), что в два раза ниже уровня, рекомендованного ВОЗ, и представлена, преимущественно, дженериками на основе импортируемых субстанций и традиционными недорогими лекарственными препаратами, ориентированными на внутренний рынок и рынок стран СНГ.

Противогрибковые препараты для местного применения, которые являются наиболее востребованными среди обширной группы противогрибковых препаратов, практически полностью импортируются в Казахстан. Отечественные препараты составляют только 3% объема продаж в стоимостном выражении [525]. Фармацевтической промышленностью Казахстана выпускаются 2 препарата для местного применения: «Терфалин» (Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика АО) и «Феборцин» (Рауан ТОО НПЦ). При этом в состав препарата «Терфалин» входит импортируемая лекарственная субстанция, а лекарственное средство «Феборцин» представляет собой смесь борной кислоты, карболовой кислоты и резорцина, т.е. в большей степени относится к дезинфектантам, чем к антимикотикам направленного действия.

Также на рынке Казахстана имеются весьма дорогостоящие импортные препараты для лечения грибковых инфекций (Ламизил, Травоген, Залаин и др.), которые мало доступны широким слоям населения. Таким образом, в Казахстане остро стоит проблема расширения ассортимента отечественных лекарственных средств, в том числе производства эффективных и недорогих противогрибковых препаратов.

С 2014 года в Казахстане проводятся клинические испытания нового противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» - высокоэффективного лекарственного средства для борьбы с грибковыми поражениями кожи. Этот препарат основан на использовании нового полиенового антибиотика розеофунгина, обладающего высокой активностью в отношении многих возбудителей грибковых инфекций – дрожжеподобных грибов, плесневых грибов и дерматофитов. Антибиотик розеофунгин был открыт и

изучен в 70-х годах прошлого столетия группой казахстанских ученых из Института микробиологии и вирусологии под руководством д.б.н., профессора Е.Т. Никитиной и д.б.н., профессора Л.А. Ветлугиной [527].

В начале 2000-х годов на основе антибиотика розеофунгин учеными РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК под руководством д.б.н., профессора, академика А.К. Саданова разработан и испытан новый лечебный противогрибковый препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения.

Преимуществами данного препарата являются высокая эффективность в лечении грибковых поражений кожи различной локализации, широкий спектр противогрибковой активности и отсутствие к нему устойчивости у возбудителей грибковых инфекций. Все это делает данный препарат конкурентоспособным по отношению к импортным аналогам, его эффективность не только не уступает, но и превосходит лечебные свойства многих зарубежных противогрибковых лекарственных средств.

В связи с тем, что спрос на противогрибковые препараты постоянно растет и повышается потребность в насыщении рынка доступными отечественными лекарственными средствами, на базе Института микробиологии и вирусологии создана производственная линия для изготовления нового противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%». Разработана технология производства лекарственного средства, подготовлена технологическая документация на производство субстанции и лекарственной формы препарата. На рисунке 32 представлена схема полного цикла получения лекарственного препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%».

Противогрибковый препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» успешно прошел расширенные доклинические испытания, а также I и II фазы клинических испытаний, продемонстрировав высокий уровень активности в отношении разнообразных грибковых инфекций и отсутствие токсичности. В рандомизированных испытаниях при лечении различных микозов кожи человека показана более высокая эффективность препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» по сравнению с импортными противогрибковыми препаратами местного применения.



Рисунок 32 - Схема полного цикла получения лекарственного препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%»

4.1 Продуцент антибиотика розеофунгина

Продуцентом антибиотика розеофунгина является штамм стрептомицета 1128, выделенный сотрудниками Института микробиологии и вирусологии д.б.н., проф. Е.Т.Никитиной и к.б.н. В.И.Мазуниной из темно-каштановой почвы Алматинской области. Штамм 1128 образует спиральные спороносцы с 3-5 оборотами, овальные ($1,5 \times 1,0 \mu$) и продолговатые ($2,0 \times 1,0 \mu$) споры с гладкой поверхностью (рис. 33). На основных диагностических средах (СР-1, Красильникова, Гаузе 1, Гаузе 2, Чапека) штамм 1128 образует мучнистый или бархатистый воздушный мицелий от белого до розового и розово-желтого цвета. Цвет субстратного мицелия - желтый или желтовато-буроватый, колонии округлой формы.

Физиологические признаки штамма 1128 выражаются в способности к инверсии сахарозы, восстановлению нитратов, гидролизу крахмала и желатины (таблица 11). Штамм 1128 хорошо утилизирует D-ксилозу, лактозу, D-глюкозу, D-фруктозу, крахмал, очень слабо утилизирует раффинозу, рамнозу, сахарозу и не использует для роста целлюлозу [528]. Штамм 1128 также хорошо растет на средах с маннитом и глицерином и не использует сорбит, инозит и дульцит.

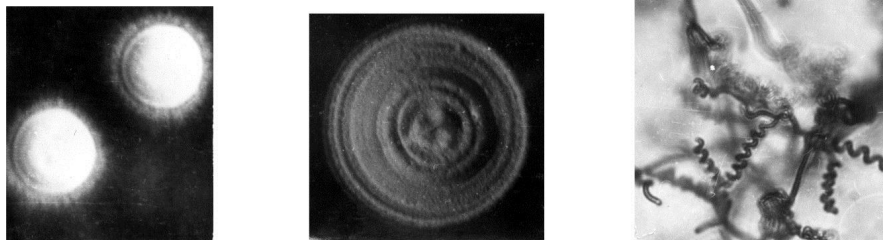


Рисунок 33 - Культуральные и морфологические признаки штамма 1128

Таблица 11 - Физиолого-биохимические признаки штамма 1128

Характеристика	Результат
<i>Гидролиз</i>	
Крахмал	+++
Белок	+++
Желатин	+++
Целлюлоза	-
<i>Образование H₂S</i>	+++
<i>Восстановление нитратов</i>	+++
<i>Утилизация</i>	
Мальтоза	+++
D-ксилоза	+++
Лактоза	+++
D-глюкоза	++
Сахароза	+ -
Галактоза	+++
Раффиноза	+ -
L-арабиноза	+++
Крахмал	+++
D-фруктоза	+++
Рамноза	+ -
Маннит	+++
Глицерин	+++
Сорбит	+ -
Инозит	+ -
Дульцит	+ -
Примечание. +++ реакция сильно выражена; ++ умеренная реакция, + слабая реакция; + - очень слабая реакция; - отсутствие активности	

Штамм 1128 не утилизирует органические кислоты (лимонную, щавелевую, молочную) и их соли (натрий щавелевокислый, натрий уксуснокислый, кальций молочнокислый), за исключением натрия лимоннокислого.

На основании изучения культурально-морфологических и

физиолого-биохимических признаков штамм 1128 был первоначально отнесен к виду *Streptomyces roseoflavus* Arai, 1951. Однако, при прямом сравнительном исследовании с типовыми культурами *S. roseoflavus* различных коллекций (RIA 1400; JPV 1344; JFO 13439; JSP 5536) штамм 1128 не проявил сходства и был идентифицирован Е.Т. Никитиной как новый вариант *S. roseoflavus* Arai, 1951 - *S. roseoflavus* var. *roseofungini* var. nov. [528]. Штамм *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* 1128 депонирован в Коллекции культур микроорганизмов РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК. Коллекционный номер культуры ИМиВ Ас-2.

Штамм 1128 проявил высокую противогрибковую активность в отношении многих патогенных грибов – дерматофитов и возбудителей кандидозов, что послужило причиной его дальнейшего активного изучения [529-532]. Противогрибковый антибиотик, образуемый штаммом *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* 1128, назван «розеофунгином» по аналогии с названием культуры продуцента и наличием антифунгальной активности.

С целью увеличения продуктивности штамма *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* 1128 Е.Т. Никитиной и др. была проведена масштабная селекционная работа с использованием «фруктозного эффекта» [533-535]. При росте на агаровой питательной среде Придгейма с фруктозой, было обнаружено, что после 2-3 недель культивирования, по мере старения родительской культуры, происходит появление «вторичных» колоний, образующихся в виде наростов на исходных колониях. Было установлено, что вторичные колонии сформированы проактиномицетной культурой продуцента розеофунгина, которая представлена складчатой биомассой желтого цвета, пастообразной консистенции. Проактиномицетная культура не образовывала воздушный мицелий и споры. При микроскопировании проактиномицетной культуры был виден мицелий, состоящий из гиф членистого строения, легко распадающихся на фрагменты палочковидной и шаровидной формы (рисунок 34).

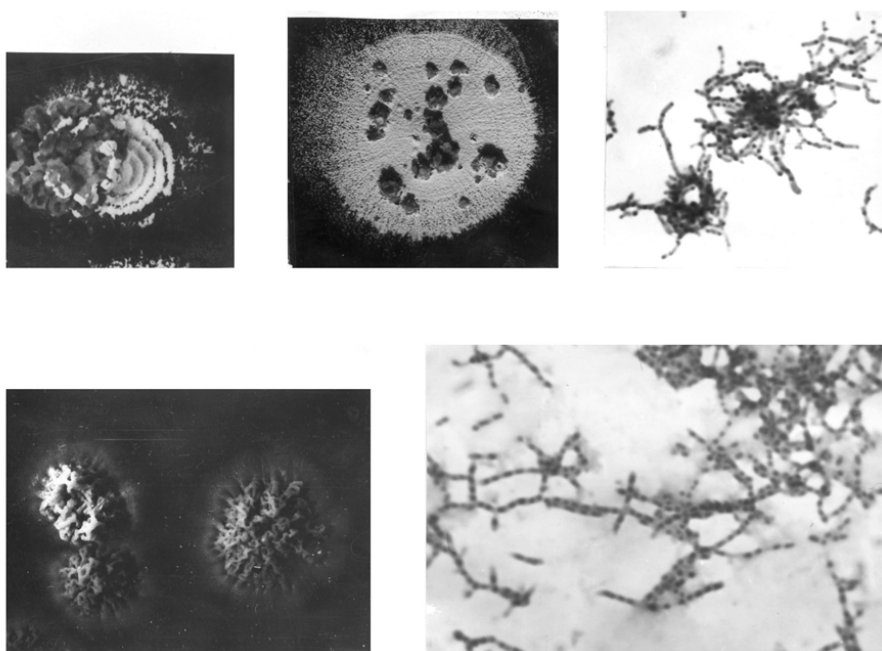


Рисунок 34 - Культуральные и морфологические признаки проактиномицетной культуры штамма *S. roseoflavus* var. *roseofungini* 1128

При образовании антибиотика розеофунгина проактиномицетный вариант проходит цикл развития, включающий прорастание фрагментов и формирование мицелия с последующим его расчленением и распадом на фрагменты. Мицелий проактиномицетного варианта в период максимального накопления розеофунгина (72-96 часов) содержит крупные ядерные элементы, что никогда не наблюдается у исходной культуры. В ходе синтеза антибиотика розеофунгина проактиномицетным вариантом также не наблюдается четкой двухфазности, характерной для исходной культуры – накопление биомассы и антибиотика идет параллельно.

Главным преимуществом проактиномицетной культуры является значительное повышение уровня образования антибиотика розеофунгина - в 7-8 раз больше, чем у исходной культуры.

На основании этого были получены варианты проактиномицетной культуры, один из которых был признан наиболее ценным по признаку антибиотикообразования – штамм *S. roseoflavus var. roseofungini* 1-68. Штамм *Streptomyces roseoflavus var. roseofungini* 1-68 депонирован в Коллекции культур микроорганизмов РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК. Коллекционный номер культуры ИМиВ Ас-3.

Штамм 1-68 характеризуется формированием радиально складчатых колоний округлой формы, лимонно-желтого цвета без воздушного мицелия, с высоким профилем, 3-5 мм в диаметре. В рассевах штамма 1-68 наблюдалось появление реверсии к исходной культуре, которая была либо полной, либо частичной (рисунок 35). Кроме того, в рассевах штамма появлялись непигментированные колонии, не образующие антибиотика розеофунгина [535].

С целью создания промышленного штамма для производства противогрибкового препарата Розеофунгин-АС проведена дополнительная селекция культуры *S. roseoflavus var. roseofungini* 1-68, в результате которой получен новый вариант проактиномицетной культуры – AS-20.14, обеспечивающий более высокий уровень биосинтеза антибиотика розеофунгина. Новый вариант обладает повышенной биосинтетической активностью по сравнению со штаммом 1-68 и дает существенно больший выход целевого продукта. Важным свойством проактиномицетного варианта AS-20.14 также является низкий уровень реверсии к родительской культуре и сохранение культуральных и морфологических характеристик в последующих пересевах.

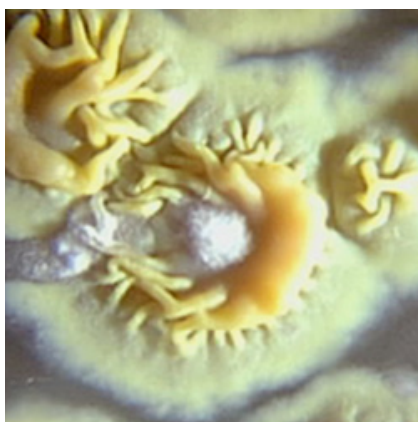
Цикл развития штамма AS-20.14 включает прорастание фрагментов и формирование мицелия с последующим его расчленением и распадом на фрагменты. В период максимального накопления антибиотика (72 часа культивирования) мицелий культуры содержит крупные, диаметром до 4 мк, ядерные элементы.



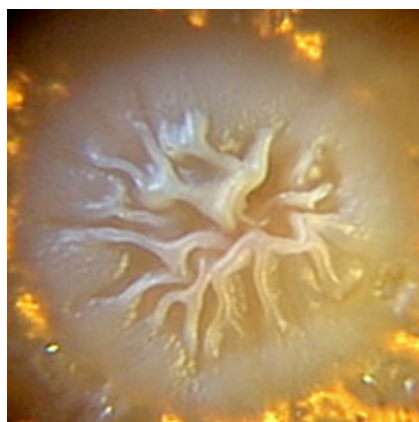
А



Б



С



Д

Рисунок 35 - Культуральные свойства штамма 1-68 и его ревертантов:

А - штамм 1-68, Б – полная реверсия к исходной культуре,
С – частичная реверсия, Д - неактивный вариант,
не образующий антибиотик розеофунгин

4.2 Биосинтез антибиотика розеофунгина

Культуральные условия для роста и образования антибиотика розеофунгина штаммами *S. roseoflavus* var. *roseofungini* 1128, 1-68 и AS-20.14 изучены при выращивании на 16 комплексных жидких питательных средах с использованием 140 различных моди-

фикаций. Для подбора оптимальных условий биосинтеза изучено влияние источников углерода, азота и фосфора [536-538]. Показано положительное влияние на продукцию антибиотика розеофунгина органических компонентов жидких питательных сред, таких как соевая, гороховая, овсяная и рыбная мука. Также проведено изучение зависимости активности биосинтеза антибиотика розеофунгина от соотношения в питательной среде различных углеводов (моно- и дисахаридов). В итоге подобран состав питательной среды, позволяющий получать высокий выход антибиотика розеофунгина при культивировании производственно-ценного штамма-продуцента AS-20.14 в условиях масштабирования процесса.

Модификация состава питательной среды и использование нового штамма-продуцента AS-20.14 обеспечили прирост накопления биомассы на 46,2% по сравнению со штаммом-предшественником *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* 1-68, что привело к увеличению выхода конечного продукта – порошка антибиотика розеофунгина на 42,9%. При этом противогрибковая активность антибиотика не изменялась; а время ферментации антибиотика сокращалось с 96 часов до 72 часов, что важно для производственного процесса.

Разработаны технологический и опытно-промышленный регламенты получения антибиотика розеофунгина [539-542].

Получение посевного материала проводили в три этапа: выращивание спорового посевного материала в пробирках; выращивание посевного материала в колбах; выращивание посевного материала в инокуляторе. Цель этого этапа работы состояла в получении посевного материала высокого качества и в количестве, достаточном для масштабирования процесса в ферментере. Длительность процесса выращивания посевного материала в пробирках составляла 120 часов при температуре 28 ± 1 °C, в колбах – 48 часов при температуре 28 ± 1 °C, в инокуляторе – 48 часов при температуре 28 ± 1 °C.

Биосинтез розеофунгина в ферментере происходит при определенных значениях температуры, pH, аэрации, перемешивании. Процесс осуществляли путем глубинного культивирования про-

дущента на питательной среде. В случае пенообразования подавали стерильный пеногаситель – растительное (кукурузное) масло. Процесс вели в течение 72-96 часов, при температуре 28 ± 1 °С, с постоянным перемешиванием и аэрацией. Стадии развития продуцента в жидкой культуре представлены на рисунках 36-37.

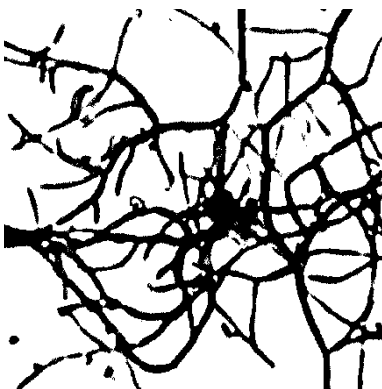


Рисунок 36 - Начальная стадия роста продуцента антибиотика розеофунгина (8-12 часов культивирования, период интенсивного роста и использования питательных веществ)

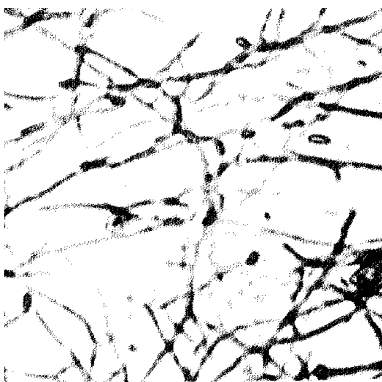


Рисунок 37- Конечная стадия ферментации (72-96 часов культивирования, распад гиф на фрагменты, максимальное образование антибиотика)

4.3 Выделение и очистка антибиотика розеофунгина

Синтез антибиотика розеофунгина происходит в биомассе продуцента. Выращенную биомассу отделяли от культуральной питательной среды с помощью центрифугирования, после чего производили извлечение активного вещества из биомассы. Для извлечения антибиотика из биомассы продуцента применяли метод экстракции органическим растворителем. Биомассу экстрагировали дважды и полученные экстракты упаривали на ротационном испарителе при температуре 35-40⁰С. Активное вещество очищали из препарата-сырца путем переосаждения в растворителе. Полученный осадок высушивали под вакуумом и измельчали до аморфного порошка [543].

4.4 Физико-химические свойства антибиотика розеофунгина

Физико-химические свойства антибиотика розеофунгина изучены Л.А. Ветлугиной и др. (таблица 12) [544-549]. При хроматографировании в тонком слое нейтрального силикагеля и на силуфоле в системе н-пропанол-триэтиламин-вода (2:1:1), а также на бумаге в воде, насыщенной бутанолом, очищенный антибиотик розеофунгин определяется как однородное вещество [550].

Розеофунгин – нейтральное вещество, представляет собой желтый аморфный порошок, хорошо растворимый в диметилсульфоксиде и 96% этиловом спирте. Розеофунгин мало растворим в хлороформе и практически не растворим в петролейном эфире и воде. Разлагается при температуре выше 130⁰С. С концентрированной серной кислотой розеофунгин дает красно-фиолетовое окрашивание, изменяющееся до коричневого. Реакция с хлорным железом отрицательная, слабо восстанавливает раствор Фелинга. Качественными реакциями установлено, что в молекуле розеофунгина отсутствуют азот, сера, галоиды, фосфор.

Таблица 12 - Физико-химические свойства антибиотика розеофунгина

1. Внешний вид	Желтый аморфный порошок
2. Растворимость	Хорошо растворим в диметилсульфоксиде, пиридине, уксусной кислоте, растворим в спирте этиловом 96%, водонасыщенном бутаноле, водном ацетоне, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в петролейном эфире, хлороформе и воде.
3. Температура плавления	Разлагается при температуре выше 130 °С.
4. Гигроскопичность	Обладает гигроскопичностью, при хранении над 16% раствором серной кислоты, увеличение массы препарата превышает 30% за 1 сутки за счет поглощения влаги.
5. Удельное оптическое вращение	- 30,0° ± - 32,0° (1% раствор розеофунгина в диметилсульфоксиде).

Розеофунгин имеет максимумы в ультрафиолетовом спектре поглощения в области от 200 до 400 нм при длине волны 263 ± 3 и 364 ± 3 (рисунок 38), характерные для группы карбонил-конъюгированных пентаенов.

ИК-спектр розеофунгина (таблетки с КВг) представлен максимумами: 750, 850, (С-Н), 94, 1010, 1100, 1240, 1620 (С=С), 2945 (С-Н), 3030, 3420 (широкая, ОН) см (рисунок 39). В ИК-спектре выявлены частоты колебаний, характерные для углеводородной связи, гидроксильных групп, эфирной связи, двойной связи, сопряженной карбонильной группы.

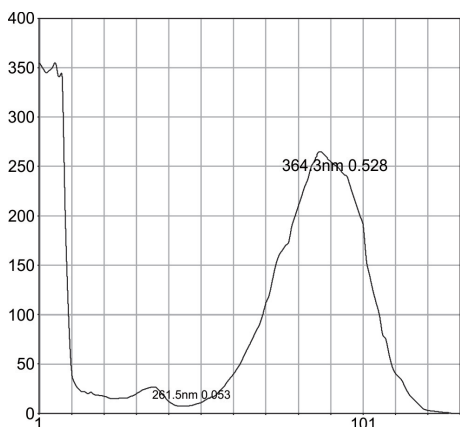


Рисунок 38 - УФ - спектр антибиотика розеофунгина

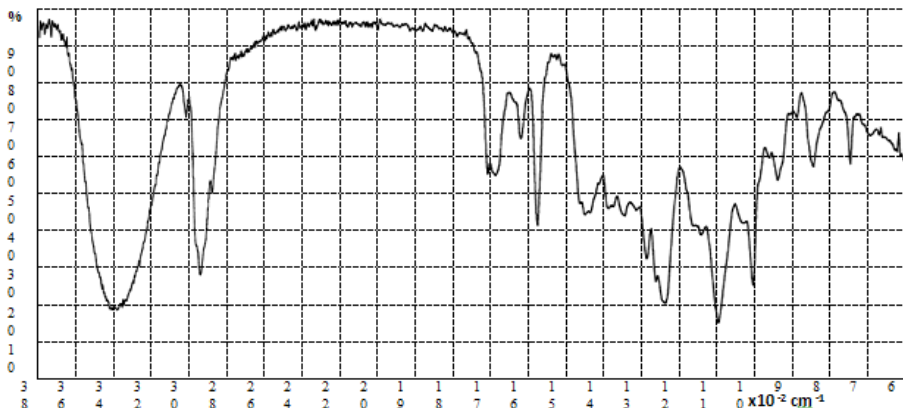


Рисунок 39 - ИК спектр антибиотика розеофунгина

4.5 Химическая структура антибиотика розеофунгина

Химическая структура розеофунгина изучена А.С. Дауренбековой (Балгимбаевой) и др. [551,552]. Предварительную очистку сырца антибиотика осуществляли методами гель-фильтрации на сефадексе и адсорбционной хроматографии на кизельгеле и кремниевой кислоте. Кроме того, для очистки розеофунгина применяли противоточную экстракцию в аппарате Крейга в системе растворителей: хлороформ-метанол-эфир-боратный буфер рН 7,8 (2:4:3:2). При 50 переносах из 15-30 трубок получали препарат высокой чистоты с величиной экстинкции $E_{1\%}^{1\text{см}}$ (удельной оптической плотности) 800 при длине волны 364 нм.

Для выяснения химической структуры розеофунгина использовали метод озонлиза антибиотика, позволяющий определить природу и положения кислородных групп в молекуле, а также ретро-альдольное расщепление, дающее возможность выявить положение карбониллов и гидроксильных групп. Строение пентаенового хромофора с прилегающими к нему кислородными функциональными группами (C1-C11) и его локализацию в макрокольце определяли методом окисления пергидро-производного, используя первоначально перманганат калия, а затем – хромовый ангидрид.

В результате озонлиза антибиотика была выделена смесь жирных кислот. Методом тонкослойной хроматографии в системе

бензол-ацетон (4:1) получена наиболее длинно-цепочная диосновная кислота ($R_f = 0,60$), строение которой установлено на основании данных масс-спектрометрии ее диметилового эфира (II). В масс-спектре (II) в области высоких масс, кроме пика молекулярного иона с m/z 286 / $C_{16}H_{30}O_4$ / определялись интенсивные характерные пики ионов с m/z 255 /M-31/, 213 /M-73/, 199 /M-87/ а.е.м. Кроме того, в области низких масс в масс-спектре анализируемого эфира выявлялись интенсивные пики четных ионов с m/z 74,88, характерные для α -замещенных двухосновных кислот с m/z 98,112, обусловленные образованием циклоалкенолов (перегруппировка Мак-Лаферти). Присутствие интенсивного пика иона с m/z 112 свидетельствует о наличии α -метильного разветвления в II.

Выделение 2-метилтридекадикарбоновой кислоты позволило также установить, что в β -положении к хромофору (C-13) находится кислородсодержащая группа, а при C_2 в пентаеновом хромофоре имеется метильное разветвление. В протонном спектре ядерно-магнитного резонанса наряду с мультиплетом в области 6,15-6,60 м.д. обнаружен синглет 1,86 м.д., характерный для метильной группы при двойной связи [553]. На наличие замещенного хромофора в молекуле розеофунгина указывает и УФ-спектр продукта его восстановления с применением $LiAlH_4$. Для последнего характерен УФ-спектр метилпентаенов с максимумами поглощения 319, 336, 355 нм в метаноле. Строение фрагмента C_{11} - C_{37} доказано следующим образом: антибиотик озонировали, озониды первоначально восстанавливали каталитически в присутствии палладия, а затем восстанавливали боргидридом натрия (или бордегтеридом натрия). В результате были получены полиолы III и IV, соответственно, структура которых была установлена с помощью масс-спектрометрического изучения их перметильных производных. В масс-спектрах исследуемых соединений наблюдалось образование двух серий пиков ионов: 1) обусловленных разрывом $-C-C$ связи в положении к метоксильной группе : 87, 103, 161, 219/ а.е.м. – для III и 87, 104, 162, 220 а.е.м. – для IV; 2) обусловленных потерей молекулы метанола: 650, 618, 586, 554, 522, 490, 458, 426 а.е.м. - для III и 653, 621, 689, 557, 493, 461, 490, 458, 426 а.е.м. - для IV.

Данные фрагментации в масс-спектрах соединений III и IV показывают локализацию метоксильных групп в молекуле полиола III у C₁, C₃, C₅, C₇, C₉, C₁₁, C₁₃, C₁₅, C₁₇, C₂₅. При сопоставлении масс-спектров перметильных производных III и IV обнаружено, что атомы дейтерия расположены у C₁, C₁₁, C₁₇. Следовательно, в положениях C₂₁ и C₂₇ молекулы розеофунгина находятся карбонильные группы. Строение молекулы антибиотика также подтверждено анализом масс-спектров перметильных производных продуктов восстановления розеофунгина (V) и его дейтероаналога (VI).

В протонном ЯМР-спектре, записанном в ДМСО – d₆, имеются следующие сигналы: 0,8-1,2/6H, 2CH₃/, 1,1-1,6/m, -CH₂-/, 1,86/S, 3H/, 2,0-2,5 /-CH₂-C=O/, 3,0-5,0 / Sh-CHОН-/, 6, 15-6,60 / -CH=CH-/.

Согласно данным УФ-спектра розеофунгин является представителем полиеновых антибиотиков, группы карбонил-конъюгированных пентаенов. На основании физико-химических свойств и данных прямого сравнительного исследования с использованием тонкослойной хроматографии показано, что розеофунгин отличается от всех представителей этой группы и является новым природным соединением. На основании изучения продуктов окислительной дегградации декагидророзеофунгина и продуктов озонлиза антибиотика установлена химическая структура розеофунгина. Показано, что розеофунгин имеет строение 13, 15, 19, 21, 23, 25 - гексагидрокси - 2, 36 - диметил - 27 - оксо-2, 4, 6, 8, 10 - пентаен - 17, 21 - эпоксигепта-триаконтан - 35 - олида (рисунок 40).

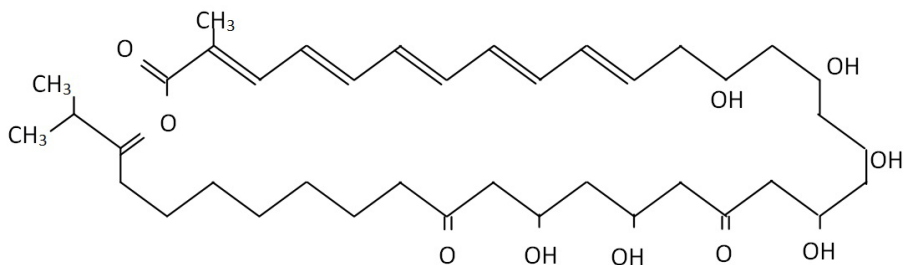


Рисунок 40 - Химическая структура антибиотика розеофунгина

Эмпирическая формула розеофунгина:

C₃₈H₆₈O₁₀. Молекулярная масса: 684,9.

4.6 Спектр противогрибковой активности антибиотика розеофунгина

Антибиотик розеофунгин обладает высокой активностью по отношению к грибам и почти не действует на бактерии. Розеофунгин в концентрациях 0,5-12,5 мкг/мл подавляет возбудителей поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и др. (таблица 13) [554,555]. Активность в отношении *Candida albicans* и видов *non-albicans* находится в пределах 1,11-1,65 мкг/мл. Несмотря на то, что большинство полиеновых антибиотиков, используемых в медицине, проявляют активность преимущественно к дрожжевым грибам, розеофунгин также высокоактивен в отношении дерматофитов: МПК для *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum* составляет 0,53 мкг/мл, *Microsporum lanosum* – 0,78 мкг/мл, *Trichophyton rubrum* - 1,11 мкг/мл. Розеофунгин высокоактивен в отношении возбудителя фавуса *Achorion schoenleinii*, МПК - 0,6 мкг/мл.

Активность розеофунгина в отношении 6 видов грибов, вызывающих трихофитию (*Trichophyton tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense*, *T. simii*, *T. ajelloi*, *T. vanbreuseghemii*), изменяется в пределах 0,78-3,12 мкг/мл; 6 видов возбудителей микроспории (*Microsporum canis*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, *M. cookei*, *M. gypseum*, *M. vanbreuseghemii*) – 1,56-3,12 мкг/мл; в отношении *Epidermophyton floccosum* активность розеофунгина равна 3,12 мкг/мл [556].

Антибиотик также обладает высокой активностью в отношении возбудителей тропических микозов. МПК для *Cryptococcus neoformans* (возбудитель криптококкоза) – 4,69 мкг/мл, *Sporotrichum schenckii* (возбудитель споротрихоза) – 7,29 мкг/мл, *Hormodendrum spp.* (возбудитель хромомикоза) – 5,21 мкг/мл [555].

Таблица 13 - Спектр противогрибковой активности антибиотика розеофунгина

Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>gypseum</i>	0.53
<i>T. crateriforme</i>	0.78
<i>T. violaceum</i>	1.11
<i>T. rubrum</i>	1.11
<i>Epidermophyton K.-W.</i>	0.60
<i>Achorion schoenleinii</i>	0.60
<i>Microsporium lanosum</i>	0.78
<i>Cryptococcus neoformans</i>	4.69
<i>Sporotrichum schenckii</i>	7.29
<i>Hormodendrum</i> spp.	5.21
<i>Aspergillus fumigatus</i>	8.33
<i>Aspergillus niger</i>	4.60
<i>Emmonsia crescens</i>	6.25
<i>Candida albicans</i>	1.33
<i>C. guilliermondii</i>	1.11
<i>C. krusei</i>	1.11
<i>C. tropicalis</i>	1.61
<i>C. utilis</i>	1.65
<i>C. pseudotropicalis</i>	1.61
<i>C. gellaris</i>	1.33
<i>Botrytis cinerea</i>	0.78
<i>B. allii</i>	1.11
<i>Fusarium vasinfectum</i>	4.01
<i>F. solani</i>	1.33
<i>F. oxysporum</i> var. <i>solani</i>	4.01
<i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>melonis</i>	1.61
<i>F. bulbigenum</i> var. <i>blasticola</i>	3.90
<i>Rhizoctonia aderholdii</i>	1.11
<i>Rh. solani</i>	0.78

Продолжение таблицы 13

<i>Helminthosporium sativum</i>	1.11
<i>Alternaria humicola</i>	1.33
<i>Sclerotinia libertiana</i>	1.11
<i>Verticillium dahliae</i>	0.78
<i>Phomopsis</i>	0.78
<i>Penicillium granulatum</i>	1.33
<i>Trichoderma lignorum</i>	4.60
<i>Tr. koningi</i>	4.60
<i>Tr. album</i>	4.60
<i>Tr. glaucum</i>	4.60

Установлено, что розеофунгин проявляет активность и в отношении плесневых грибов. Так, активность против грибов рода *Aspergillus*, которые все чаще вызывают поверхностные микозы, находится в пределах 4,6-8,33 мкг/мл.

В сравнительных исследованиях показано, что спектр противогрибковой активности розеофунгина значительно шире, чем у других полиеновых антибиотиков, применяемых в медицинской практике: нистатина, амфотерицина В, леворина [371].

По сравнению с другими представителями группы полиеновых антибиотиков розеофунгин более активен в отношении патогенных грибов, обладает большей стабильностью и менее токсичен [527,551].

При изучении механизма действия розеофунгина на клетки *C. guilliermondii* показано влияние антибиотика на выход калия и фосфора из клеток [557]. Установлено, что степень выхода ионов калия и фосфора зависит от концентрации антибиотика и времени инкубации. При воздействии розеофунгина в дозах свыше 20 мкг/мл клетки быстро теряют накопленный калий, при концентрации 200 мкг/мл ионы калия полностью высвобождаются из клеток. Выход неорганического фосфора отмечен при концентрации 40 мкг и выше. Антибиотик в концентрации 10 мкг/мл способен угнетать дыхание в суспензии клеток грибов [558]. Потребление кислорода клетками, обработанными розеофунгином в дозе 40 мкг/мл, резко снижается. При увеличении концентрации розеофунгина до 200

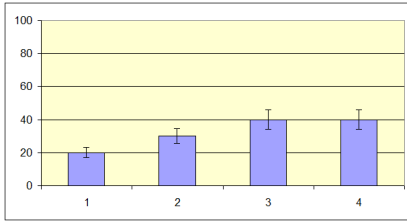
мкг/мл дыхание подавляется практически полностью. Изучено влияние розеофунгина на активность Mg^{2+} - зависимой АТФ-азы и (Na^+ , K^+) – активируемой АТФ-азы плазматических мембран *S. guilliermondii* [559]. Установлено, что выход калия из клеток *S. guilliermondii* под действием розеофунгина обусловлен угнетением (Na^+ , K^+) – АТФ-азы и увеличением проницаемости плазматической мембраны.

4.7 Антивирусная активность антибиотика розеофунгина

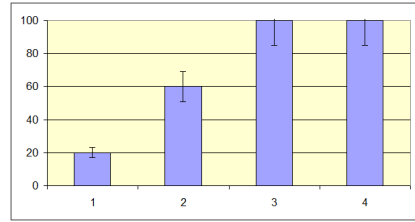
Как было показано рядом исследований, полиеновый антибиотик розеофунгин обладает, помимо противогрибковой активности, так же выраженной антивирусной активностью. В работах В.Э. Березина и др. установлена антивирусная активность розеофунгина в отношении вирусов гриппа человека, животных и птиц, а также ряда парамиксовирусов [560-564]. Антивирусную активность розеофунгина изучали на различных штаммах орто- и парамиксовирусов: вирусе гриппа человека (штаммы А/Ленинград/54/1, H1N1 и А/MRC-11, H3N2), вирусе гриппа свиней (штамм А/Swine/Iowa/15/30, H1N1), вирусе гриппа птиц (штамм А/FPV/Rostok/34, H7N1), парамиксовирусе болезни Ньюкасла (штамм LaSota) и парамиксовирусе Сендай (штамм 960). Вирусингибирующую и вирулицидную активность розеофунгина определяли в опытах на куриных эмбрионах в диапазоне доз 3,0 мкг; 5,0 мкг; 10,0 мкг и 25,0 мкг на куриный эмбрион.

Вирусингибирующую активность определяли методом «скрининг-тест», рассчитанным на нейтрализацию вируса в количестве $100 ЭИД_{50}/мл$ заданными дозами препаратов. Контрольную группу эмбрионов заражали вирусом без обработки: в вирусосодержащий материал вносили равный антибиотиком объем стерильного физраствора, рН 7,2 (плацебо). Критерием противовирусного действия считали разницу между инфекционным титром вируса, обработанного антибиотиком и титром вируса без обработки.

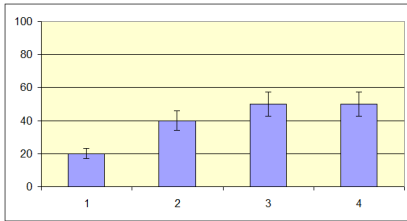
Учитывали процент подавления инфекционности вирусов антибиотиком в различных дозах. Результаты опытов по определению вирусингибирующих свойств розеофунгина приведены на рисунке 41.



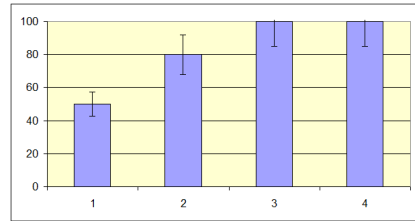
А



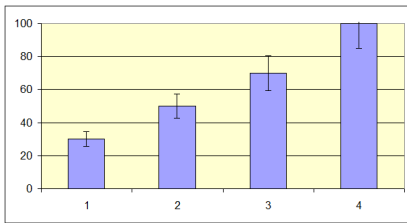
Б



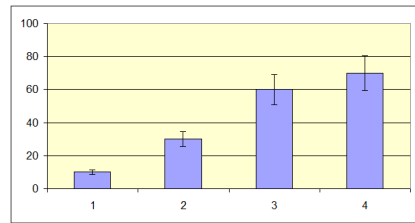
В



Г



Д



Е

Рисунок 41 - Вирусингибирующая активность антибиотика розеофунгина при обработке различных штаммов орто- и парамиксовирусов

По оси ординат - процент подавления инфекционной активности вирусов после обработки розеофунгином.

По оси абсцисс - доза антибиотика: 1 - 3,0 мкг; 2 - 5,0 мкг; 3 - 10,0 мкг; 4 - 25,0 мкг.

А - вирус гриппа А/Ленинград/54/1, H1N1;

Б - вирус гриппа А/MRC-11, H3N2;

В - вирус гриппа А/Swine/Iowa/15/30, H1N1;

Г - вирус гриппа А/FPV/Rostok/34 (H7N1);

Д - парамиксовирус болезни Ньюкасла (штамм LaSota);

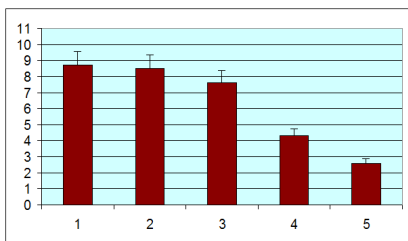
Е - парамиксовирус Сендай (штамм 960).

Установлена высокая вирусингибирующая активность антибиотика в исследованных дозах по отношению к вирусам гриппа человека и птиц антигенных подтипов H3N2 и H7N1, а также в отношении парамиксовирусов ВБН и Сендай. Инфекционность этих вирусов подавлялась розеофунгином на 70-100%. Средний уровень вирусингибирующей активности (40-50% подавления инфекционного титра вируса) зарегистрирован в опытах с вирусом гриппа человека антигенного подтипа H1N1 и вируса гриппа свиней антигенного подтипа H1N1.

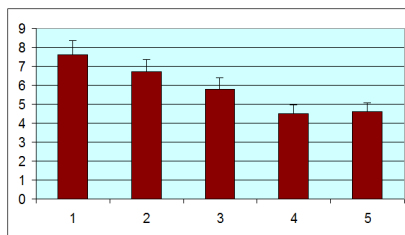
Также проведено изучение вирулицидной активности антибиотика розеофунгина в отношении орто- и парамиксовирусов. Вирулицидную активность определяли путем обработки вирусосодержащего аллантаоисного материала (титр вируса 10^6 - 10^9 ЭИД₅₀/мл) антибиотиком в дозах 3,0 мкг/мл; 5,0 мкг/мл; 10,0 мкг/мл и 25,0 мкг/мл при 37°C в течение 30 мин с последующим 10-кратным титрованием инфекционности обработанного материала. Инфекционный титр вируса учитывали в десятикратных логарифмах. Вирулицидную активность определяли по уменьшению логарифма инфекционной активности вируса в пробе после экспозиции с розеофунгином по сравнению с материалом, обработанным плацебо (стерильный физ.раствор, рН 7,2).

Результаты исследования вирулицидной активности антибиотика розеофунгина показаны на рисунке 42. Как видно из рисунка, розеофунгин проявлял выраженную вирулицидную активность по отношению ко всем изученным вирусам.

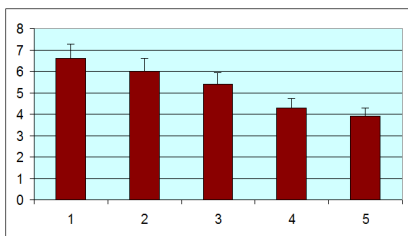
Экспозиция с антибиотиком в дозах 5-25 мкг/мл приводила к значительному (от 2,0 lg до 5,0 lg ЭИД₅₀) снижению инфекционного титра исследованных вирусов.



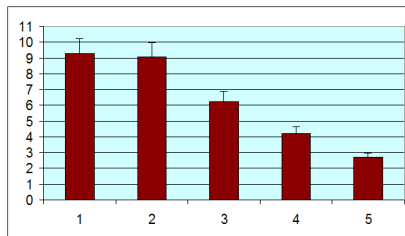
А



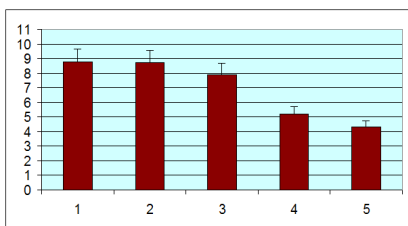
Б



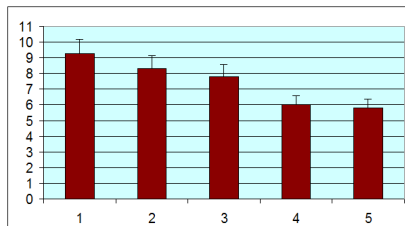
В



Г



Д



Е

Рисунок 42 - Вирулицидная активность антибиотика розеофунгина при изучении на различных штаммах орто- и парамиксовирусов

По оси ординат - обратные логарифмы инфекционного титра вирусов после обработки антибиотиком розеофунгином.

По оси абсцисс - доза антибиотика: 1 – 0 мкг/мл (плацебо); 2 - 3,0 мкг/мл; 3 - 5,0 мкг/мл; 4 - 10,0 мкг/мл; 5 - 25,0 мкг/мл.

А - вирус гриппа А/Ленинград/54/1, H1N1;

Б - вирус гриппа А/MRC-11, H3N2;

В - вирус гриппа А/Swine/Iowa/15/30, H1N1;

Г - вирус гриппа А/FPV/Rostok/34 (H7N1);

Д - парамиксовирус болезни Ньюкасла (штамм LaSota);

Е - парамиксовирус Сендай (штамм 960).

Следует отметить, что уменьшение инфекционного титра вируса уже на 1,0 логарифм считается существенным и свидетельствует о хорошей противовирусной активности препарата. Уровень вирулицидной активности антибиотика зависел от штамма вируса: наиболее чувствительными оказались вирусы гриппа А/Ленинград/54/1 и А/FPV/Rostok/34 (снижение инфекционной активности вируса на 4,0 -5,0 lg ЭИД₅₀), наименее чувствительными - вирус А/Swine/Iowa/15/30 и парамиксовирус Сендай. Но и в случае менее чувствительных вирусов падение титра инфекционности после обработки розеофунгином составляло не менее 2-3 логарифмов.

Способность антибиотика розеофунгина защищать от гриппозной инфекции при профилактическом и лечебном способах применения препарата была изучена в опытах «in vivo» при экспериментальном заражении цыплят вирусом гриппа птиц А/FPV/Rostok/34 (H7N1). В случае профилактического применения препарата, цыплятам весом 100-150 грамм (20 цыплят в группе) интраназально вводили розеофунгин в дозах 5,0; 10,0; 25,0 и 50,0 мкг/цыпленок за 72, 48 и 24 и 2 часа до заражения. Контрольная группа цыплят (20 особей) получала плацебо (стерильный физраствор, рН 7,2). Затем цыплят интраназально заражали вирусом гриппа в дозе 100 LD₅₀, вызывающей их 100% гибель. При лечебном применении препарата, цыплят заражали вирусом гриппа, как описано выше, и через 2, 24, 48 и 72 часа после заражения вводили интраназально розеофунгин в дозах 5,0; 10,0; 25,0 и 50,0 мкг/цыпленок. Контрольной группе цыплят вводили плацебо (стерильный физраствор).

Индекс защиты используемого препарата рассчитывали по стандартной формуле: ИЗ (индекс защиты) = КЗ (коэффициент защиты) – 1/КЗ 100%, где КЗ равно отношению процента погибших животных в контроле к проценту погибших животных в опыте.

Результаты экспериментов по оценке профилактического и лечебного действия антибиотика розеофунгина в отношении исследованных вирусов суммированы в таблице 14. Как показали результаты экспериментов, розеофунгин проявлял хорошие за-

щитные свойства, как при профилактическом, так и лечебном способах применения препарата. Уже в дозе 5,0 мкг/цыпленок профилактическое введение антибиотика обеспечивало защиту 50% цыплят, а применение антибиотика в дозе 25,0 мкг защищало цыплят от смертельного заражения на 80%. Дальнейшее увеличение дозы антибиотика вызывало обратный эффект и уровень защиты снижался до 60% при дозе 50,0 мкг/цыпленок.

Таблица 14 - Изучение протективных свойств антибиотика розеофунгина в условиях экспериментальной гриппозной инфекции

Доза антибиотика розеофунгин	Способ применения препарата	
	Профилактический	Лечебный
5,0 мкг	50,0*	70,0*
10,0 мкг	70,0	90,0
25,0 мкг	80,0	80,0
50,0 мкг	60,0	60,0
Контроль (плацебо)	0,0	0,0

*Примечание - *Индекс защиты, %.*

Лечебное применение антибиотика розеофунгина также приводило к хорошей защите цыплят от гриппозной инфекции. В наименьшей из изученных доз - 5,0 мкг/цыпленок, лечебный прием антибиотика защищал от смертельного заражения птичьим гриппом 70% цыплят. Увеличение дозы антибиотика до 10,0 мкг/цыпленок позволяло защитить 90% цыплят от летальной инфекции. Дальнейшее увеличение дозы антибиотика, как и в случае с профилактическим приемом, приводило к супрессивному эффекту.

После приема препарата в дозе 25,0 мкг/цыпленок выживало 80% зараженных цыплят, а увеличение дозы антибиотика до 50,0 мкг/цыпленок снижало процент выживших до 60%. Следует отметить, что в контрольной группе цыплят, принимавших плацебо, наблюдалась 100% гибель после заражения вирусом гриппа A/FPV/Rostok/34 в использованной дозе.

Проведено сопоставление противовирусного действия анти-

Биотика розеофунгина с коммерческими противовирусными препаратами ремантадин (Россия), рибавирин (Россия) и тамифлю (Хоффман-ЛаРош, Швейцария), используемыми в противовирусной терапии гриппозной инфекции. Исследовали вирусингибирующую активность различных противовирусных препаратов при заражении куриных эмбрионов вирусом гриппа птиц (штамм A/FPV/Rostok/34, H7N1) и вирусом гриппа человека (штамм A/MRC-11, H3N2). Вирусингибирующую активность всех препаратов оценивали в дозе 10,0 мкг/куриный эмбрион. Результаты сравнительного анализа противовирусного действия антибиотика розеофунгин и коммерческих противовирусных препаратов приведены на рисунке 43.

Как видно из рисунка, при испытании на двух разных штаммах вируса гриппа, относящихся к различным антигенным подтипам вируса гриппа А (вирус гриппа птиц, H7N1 и вирус гриппа человека H3N2), противовирусная активность розеофунгина была сопоставима с противовирусным действием наиболее сильного из известных коммерческих противогриппозных препаратов тамифлю (оселтамивир) и превышала активность коммерческих противовирусных препаратов ремантадин и рибавирин.

Для выяснения механизма действия антибиотика розеофунгина на орто- и парамиксовирусы было изучено влияние антибиотика на ферментативную (нейраминидазную) активность поверхностных гликопротеидных антигенов этих вирусов, участвующих в процессах проникновения вируса в клетку и высвобождения вирусного потомства из клетки.

Благодаря нейраминидазной активности происходит отщепление остатков сиаловой кислоты от полисахаридного компонента клеточной мембраны, что облегчает проникновение вируса внутрь клетки и высвобождение из клетки. Исследовано действие розеофунгина в широком диапазоне концентраций (от 0,2 мг/мл до 5,0 мг/мл) на нейраминидазную активность двух штаммов вируса гриппа: A/FPV/Rostok/34 (H7N1) и A/Swine/Iowa/15/30 (H1N1) и парамиксовируса NDV. Результаты экспериментов приведены на рисунке 44.

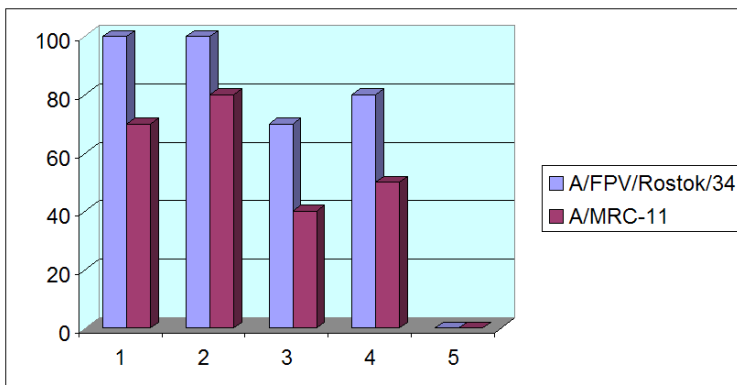


Рисунок 43 - Сравнение вирусингибирующего действия антибиотика розеофунгина и коммерческих противовирусных препаратов при обработке вирусов гриппа A/FPV/Rostok/34 и A/MRC-11

По оси ординат дан процент подавления репродукции вирусов гриппа при обработке различными препаратами.

По оси абсцисс - испытанные препараты: розеофунгин (1), тамифлю (2), рибавирин (3) и ремантадин (4). Контроль - плацебо (5).

Установлено, что антибиотик розеофунгин ингибирует нейраминидазную активность всех исследуемых вирусов. Как видно из рисунка, активность нейраминидазы начинала снижаться уже при обработке вирусов антибиотиком в дозе 0,2 мг/мл. Наибольшее подавление активности нейраминидазы наблюдалось при обработке вируса антибиотиком в дозе 5,0 мг/мл. При этом уровень снижения нейраминидазной активности достигал 70-90% по сравнению с контролем (необработанный вирус). Полученные данные позволяют предположить, что вероятным механизмом вирусингибирующего действия антибиотика розеофунгина по отношению к орто- и парамиксовирусам является угнетение ферментативной активности вирусной нейраминидазы.

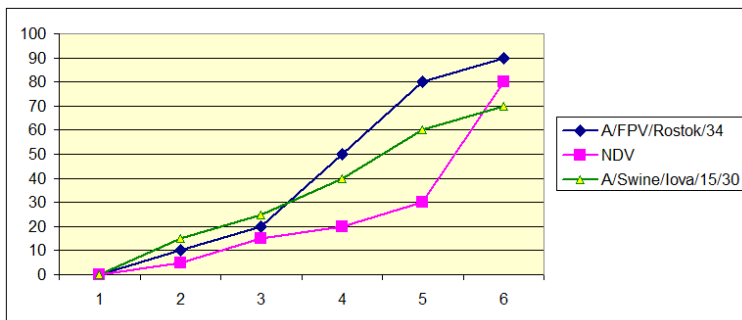


Рисунок 44 - Действие антибиотика розеофунгина на нейраминидазную активность

По оси ординат - процент подавления нейраминидазной активности вирусов гриппа F/FPV/Rostok/34, A/Swine/Iowa/15/30 и парамиксовируса NDV.

По оси абсцисс - концентрация розеофунгина в растворе:
 1 - 0,0 мг/мл; 2 - 0,2 мг/мл; 3 - 0,5 мг/мл; 4 - 1,0 мг/мл;
 5 - 2,5 мг/мл; 6 - 5,0 мг/мл

Таким образом, исследование антивирусной активности антибиотика розеофунгина на четырех штаммах вируса гриппа человека, животных и птиц, обладающих различной антигенной композицией гемагглютинина и нейраминидазы, а также на двух различных парамиксовирусах (ВБН, Сендай) продемонстрировало выраженное антивирусное действие данного препарата. Антивирусная активность розеофунгина была сопоставима с активностью импортного коммерческого противогриппозного препарата Тамифлю и превосходила активность коммерческих противогриппозных препаратов Рибавирин и Ремантадин. Предположительным механизмом антивирусного действия антибиотика розеофунгина на вирусы гриппа и парамиксовирусы является подавление нейраминидазной активности, обеспечивающей возможность проникновения вируса в клетку и выход вирусного потомства из клетки.

Следует отметить, что также имеются указания на антивирусную активность розеофунгина и в отношении других вирусов, в частности вируса осповакцины и вируса саркомы Рауса [565].

4.8 Токсичность антибиотика розеофунгина

В острых опытах по определению токсичности при пероральном и подкожном способах введения антибиотик розеофунгин применялся в количестве от 2500 до 100 мг/кг, при внутрибрюшинном и внутривенном – от 500 до 2,5 мг/кг. Максимально переносимая доза антибиотика розеофунгина при пероральном применении составляет 400 мг/кг. LD₅₀ при внутрибрюшинном и внутривенном введении мышам равна, соответственно, 140 и 16 мг/кг [529,532]. По уровню LD₅₀ при внутрибрюшинном введении розеофунгин значительно менее токсичен, чем другие полиены: в 6-8 раз менее токсичен, чем нистатин (LD₅₀ 20-25 мг/кг), леворин (LD₅₀ 7-35 мг/кг), микотицин (LD₅₀ 10-25 мг/кг), флавофунгин (LD₅₀ 25 мг/кг) и др.

При многократном ежедневном внутрибрюшинном введении розеофунгина мышам в дозе 5 мг/кг веса в течение 10 дней антибиотик переносился хорошо без каких-либо побочных действий. Ежедневное пероральное введение розеофунгина в течение 18 дней морским свинкам в дозах 50 и 100 мг/кг и кроликам в дозах 50, 150 и 450 мг/кг не вызывало изменений в состоянии животных и снижения их активности.

Розеофунгин в концентрациях 1, 3 и 5% не обладал местным раздражающим действием на слизистую оболочку глаз и неповрежденную кожу животных.

Установлено, что антибиотик розеофунгин не обладает аллергизирующей активностью, не оказывает влияния на фагоцитоз, не оказывает митостатического и лимфотоксического действия.

4.9 Лечебные свойства антибиотика розеофунина

Изучено лечебное действие антибиотика розеофунгина (0,5-1,0% линимент в смеси этилового спирта и касторового масла, 1:3) на экспериментальной трихофитии морских свинок (возбудитель *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum*) [531]. Смазывание пораженных участков кожи 2-3 раза в неделю линиментом розеофунгина у 3790 больных свинок уже в первую неделю вызывало

улучшение состояния, уменьшение расчесов, отторжение корочек и чешуек.

При последующем применении линимента кожа пораженных участков приобретала нормальный цвет, становилась гладкой, эластичной и постепенно закрывалась волосным покровом. 86% леченых животных полностью выздоравливали через 2 недели. Полное исчезновение признаков заболевания подтверждено отрицательными данными лабораторного исследования на наличие возбудителя в патологическом материале.

4.10 Состав и характеристика противогрибкового препарата «Розеофунгин – АС, мазь 2%»

Полиеновые антибиотики, представителем которых является розеофунгин - одни из наиболее эффективных средств, широко используемых в клинической медицине для лечения грибковых инфекций. Полиеновые антибиотики представляют собой большой класс мембранотропных соединений, биологическое действие которых основано на увеличении проницаемости клеточных мембран по механизму образования ионных каналов. В последнее время наметились реальные перспективы расширения сферы применения полиеновых антибиотиков для борьбы с такими широко распространенными заболеваниями человека, как вирусные инфекции, злокачественные, доброкачественные образования, атеросклероз и т.д. Крупные биотехнологические производства противогрибковых соединений (полиеновых макролидов) имеются практически во всех высокоразвитых странах (Германия, Англия, Италия, Швейцария, США, Япония и др.). В настоящее время медицинская промышленность России выпускает 4 противогрибковых полиеновых антибиотика в 14 лекарственных формах – амфотерицин В, нистатин, леворин и натамицин. В Казахстане выпуск противогрибковых препаратов на основе полиеновых антибиотиков не осуществляется.

Полиеновые антибиотики, используемые в качестве местных средств для лечения поверхностных микозов, обладают высокой эффективностью и к ним редко вырабатывается резистентность

у патогенных грибов. Препараты на основе полиеновых антибиотиков для местного применения не всасываются с поверхности кожи и поэтому являются безвредными для человека.

Новый противогрибковый препарат «Розеофунгин – АС, мазь 2%» для местного применения разработан в виде 2% мази [566]. В состав препарата входит полиеновый антибиотик розеофунгин, растворитель - диметилсульфоксид, наполнители - полиэтиленоксид 400 и полиэтиленоксид 1500.

В таблице 15 приведена характеристика вспомогательных веществ препарата «Розеофунгин – АС, мазь 2%».

Таблица 15 - Характеристика вспомогательных веществ препарата «Розеофунгин – АС, мазь 2%»

Название вспомогательного вещества	Характеристика вспомогательного вещества
Диметилсульфоксид	Бесцветная прозрачная жидкость или бесцветные кристаллы, плавящиеся при температуре 18,5 °С, со специфическим запахом. Гигроскопичен. Молекулярная масса — 78,13.
Полиэтиленоксид 1500 (макрогол 1500)	Прозрачные кристаллы, средний молекулярный вес 1500. Плавится при температуре 44-470С. Температура затвердевания 43-46 0С.
Полиэтиленоксид 400 (макрогол 400)	Прозрачная жидкость без запаха, средний молекулярный вес 400. Температура плавления 54-56 С.

В качестве растворителя для действующего вещества (антибиотика розеофунгина) при изготовлении препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» используется диметилсульфоксид. Установлено, что антибиотик розеофунгин обладает наилучшей растворимостью в диметилсульфоксиде, его антибиотическая активность при использовании данного растворителя не изменяется.

Диметилсульфоксид (ДМСО) обладает уникальными химическими свойствами, прежде всего, такими как стабильность, высокая полярность, исключительная растворяющая способность. К настоящему времени литература насчитывает более 2000 сообще-

ний, касающихся биологических и клинических эффектов этого препарата. Медицинское применение диметилсульфоксида разрешено Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР в 1971 г. ДМСО широко используется в различных областях медицины. По фармакологической группе относится к группе дерматотропных препаратов.

Диметилсульфоксид оказывает местное анестезирующее, противовоспалительное, противомикробное и фибринолитическое действие, быстро и хорошо проникает через биологические мембраны, в т.ч. через кожу и слизистые оболочки, повышает их проницаемость для других лекарственных средств. В большинстве случаев диметилсульфоксид применяют в сочетании с другими лекарственными препаратами (предварительно растворив в нем или нанеся его на кожу) для лучшего и более глубокого их проникновения в ткани (например, в сочетании с гепарином при лечении тромбозов, с глюкокортикоидами при лечении экземы, с противомикробными препаратами при лечении фурункулеза, рожистого воспаления, акне и др.). Обнаружен феномен избирательного повышения концентрации антибиотиков в пораженной ткани при сочетанном введении антибиотиков с диметилсульфоксидом, их селективное накопление. Диметилсульфоксид не обладает аллергизирующим действием, не вызывает контактной сенсибилизации при кожной аппликации. Этот растворитель также обладает антимуtagenной активностью как *in vitro*, так и *in vivo* и высокой антиоксидантной активностью.

При разработке состава мазей важным этапом является выбор мазевых основ, которые как активные носители лекарственных веществ, обеспечивают оптимальную резорбцию последних в зависимости от назначения. Современная нормативная документация предъявляет ряд требований к мазевым основам: они должны обеспечить мази мягкую консистенцию, необходимую для удобства нанесения на кожу и слизистые оболочки, быть химически индифферентными, не обладать раздражающим и сенсибилизирующим действием и не нарушать физиологическую функцию кожи и слизистых оболочек, а также соответствовать цели назначения мази.

Полиэтиленоксиды – неионогенные кислородсодержащие вы-

сокомолекулярные соединения (молекулярная масса – 200-6000 Да), растворимые во многих органических растворителях и в воде. Полиэтиленоксиды (1500 и 400) широко применяются как основа мазей для лечения экзем, гнойных инфекций, дерматозов, себореи, воспаления сальных желез, фолликулитов, невродермитов, пузырьковой сыпи, чешуйчатого лишая, ихтиоза и др. Они входят в фармакопеи США (XIV изд. 1950, XV изд. 1955, XVI изд. 1960, XVII изд. 1965), Германии (VI изд. 1965), Франции (VII изд. 1965), Японии (изд. 1961) и ряда других стран. Полиэтиленоксиды 400, 1500 (ПЭО) используются как вспомогательные вещества, устойчивые к действию тепла и света, не нарушающие физиологических функций кожи, легко высвобождающие лекарственные вещества и обеспечивающие их высокую биодоступность, обладающие высокой осмотической активностью.

Полиэтиленгликолевый гель, используемый в качестве основы мазей, имеет ряд преимуществ перед другими средствами, применяемыми для этой цели: он растворяет гидрофильные и гидрофобные вещества, активно адсорбирует раневой экссудат, хорошо наносится на раневую поверхность. Мазь равномерно распределяется, не препятствует физиологической функции, хорошо смывается холодной водой. Полиэтиленгликоли нетоксичны и могут входить в состав пищевых продуктов, а также фармацевтических препаратов.

Выбранные ингредиенты в качестве вспомогательных веществ хорошо известны, широко освещаются в специализированной литературе и обычно применяются в разных пропорциях во всевозможных фармацевтических составах.

В качестве основы мази розеофунгина использована смесь полиэтиленоксидных гелей с разным молекулярным весом (400 и 1500).

Для приготовления лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» очищенный антибиотик розеофунгин смешивают с мазевой основой. Перед внесением антибиотика в мазевую основу порошок антибиотика смешивают с растворителем диметилсульфоксидом. Полученную мазь расфасовывают в алюминиевые тубы по 20 г.

4.11 Доклинические исследования противогрибкового препарата «Розеофунгин – АС, мазь 2%»

В лаборатории фармакологических испытаний Испытательного центра РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК проведено доклиническое исследование противогрибковой активности лекарственного препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%». Определена степень противогрибковой активности данного лекарственного препарата в сравнении с зарегистрированным в РК аналогом – лекарственным препаратом «Нистатин мазь 100 000 ЕД/г» производства РУП «Борисовский завод медицинских препаратов» Республика Беларусь. Исследование проведено методом диффузии в агар с использованием штамма *Candida albicans* (№10231 АТСС). Установлено, что лекарственный препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» обладает противогрибковой активностью в соответствии с заявленным спектром действия и имеет сопоставимую с аналогичным препаратом «Нистатин мазь 100 000 ЕД/г» активность.

В Институте клинической фармакологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова проведены исследования по оценке острой, подострой и хронической токсичности препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%». Исследования острой токсичности проведены на двух видах лабораторных животных (белых мышах и морских свинках). Установлено, что ЛД₅₀ испытуемого препарата при подкожном введении составляет $1824 \pm 18,9$ мг/кг, при внутрибрюшинном введении - $1725 \pm 20,9$ мг/кг. При накожной аппликации реакции со стороны кожных покровов не наблюдается, что подтверждено отсутствием признаков воспаления и раздражения.

Изучение местного раздражающего действия препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» на кожу экспериментальных животных (кроликов и морских свинок) показало, что применение мази в течение 1,5 месяцев не оказывает на организм животных никакого патологического воздействия. Исследовано длительное воздействие препарата Розеофунгин-АС на патоморфологическую картину внутренних органов подопытных и контрольных животных.

Выявлено, что кожные аппликации кроликам и морским свинкам не оказывают местно-раздражающего действия и не вызывают изменений общего состояния и поведения животных.

Установлено, что ежедневное применение в течение 45 дней препарата Розеофунгин-АС не отражается на динамике массы тела животных, содержании гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в крови и не приводит к патологическим изменениям гистологической картины внутренних органов.

Исследование аллергизирующего действия препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» проводилось на морских свинках. Показано, что 3-х кратное парентеральное введение препарата в разовой дозе 5000 ЕД на морскую свинку практически не оказывало сенсibiliзирующего действия на организм испытуемых животных (анафилактический индекс равен $1,1 \pm 0,6$), т.е. препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» практически не обладает аллергизирующей активностью.

Для определения иммунотоксичности оценивали влияние препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» на гуморальный иммунный ответ к Т-зависимому антигену, исследовали действие препарата на формирование антителообразующих клеток, изучали клеточную гиперчувствительность замедленного типа, исследовали митостатическое и лимфотоксическое действие препарата, проводили оценку реакции торможения миграции лейкоцитов и фагоцитарной активности мононуклеарных фагоцитов. Полученные результаты не выявили иммунотоксичности у препарата Розеофунгин-АС. В опытах *in vivo* установлено, что препарат стимулирует выработку антител класса IgG к антигенам эритроцитов барана у мышей линии СВА.

Доказано, что препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» не оказывает действия на клеточно-опосредованную гиперчувствительность замедленного типа. Не выявлено влияния препарата на фагоцитоз, а также доказано отсутствие митостатической и лимфотоксической активности.

Доклинические исследования подострой токсичности противогрибкового лекарственного препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» на лабораторных животных (крысах) в течение 21 суток пока-

зало, что при накожных аппликациях 2% мази данный препарат не оказывает токсического действия на организм экспериментальных животных. После применения препарата в виде растворов разной концентрации в течение 21 суток не было выявлено заметных изменений в гематологических показателях крови экспериментальных животных.

Доклиническое исследование хронической токсичности противогрибкового лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» в течение 30 и 90 суток показало, что при накожных аппликациях данный препарат не оказывает токсического действия на организм экспериментальных животных. Изменений в составе крови, ферментативной активности, поведении животных, результатах гистологических исследований выявлено не было.

4.12 Клинические испытания препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%»

Первые две фазы клинических испытаний лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» проведены в РГП «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗСР РК.

4.12.1 Первая фаза клинических испытаний препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%»

Проведено открытое однокрупное неслепое клиническое исследование препарата «Розеофунгин –АС, мазь 2%» [567].

В выборку были включены 25 здоровых добровольцев обоего пола (лиц мужского пола - 9, женского - 16) в возрасте от 18 до 60 лет. Средний возраст указанной выборки составил $28,56 \pm 11,1$ лет.

Для исследования переносимости препарата реализовывались 2 схемы нанесения: однократное нанесение с повышением дозы и повторное нанесение с фиксированной дозой.

Однократное нанесение препарата «Розеофунгин–АС, мазь 2%» проводилось на кожу наружной поверхности предплечья равномерным тонким слоем. На поверхность мази затем накладывалась марлевая повязка, смоченная физиологическим раствором.

В свою очередь первая группа испытуемых была разделена со-

ответственно 3 дозам применения препарата (три подгруппы).

Во всех подгруппах использовалось однократное нанесение препарата на кожу наружной поверхности предплечья на поверхности 5х3 см равномерным тонким слоем. В первой подгруппе доза препарата «Розеофунгин –АС, мазь 2%» составляла 0,86 граммов мази, содержащей 17,3 мг антибиотика розеофунгина. Во второй подгруппе – доза препарата составляла 1,73 граммов мази, содержащей 34,5 мг антибиотика розеофунгина, в третьей подгруппе – доза препарата составляла до 3,45 граммов мази, содержащей 69,0 мг антибиотика розеофунгина.

В 4 подгруппе, где нанесение препарата осуществлялось повторно, испытуемое средство наносилось на кожу наружной поверхности предплечья на поверхности 10х3 см равномерным тонким слоем, создавая равномерную пленку толщиной до 0,5 мм (дозировка 1,73 грамма мази, содержащей 34,5 мг антибиотика розеофунгина).

Однократное применение исследуемого препарата с фиксированным повышением дозы всеми исследуемыми лицами переносилось хорошо, ни в одном случае не было отмечено местных или системных аллергических реакций. Не зарегистрировано изменений в показателях жизненно важных признаков, а также изменения параклинических и клинико-биохимических показателей.

Повторное применение препарата Розеофунгин-АС всеми добровольцами также переносилось хорошо, ни в одном случае не было отмечено местных или системных аллергических реакций и не зарегистрировано изменений в показателях жизненно важных признаков и изменений параклинических и клинико-биохимических показателей.

Установлено, что при однократной и повторной аппликации препарата «Розеофунгин-АС» в виде 2% мази при наружном применении не наблюдается каких-либо токсических эффектов. Не зафиксировано клинически значимых изменений, как функциональных показателей (АД, ЧСС, температура тела), так и параклинических (ОАК, ОАМ) и биохимических показателей в заданных режимах нанесения испытуемого препарата.

Переносимость препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» при

наружном применении на здоровых добровольцах обоего пола являлась хорошей. Таким образом, препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения обладает достаточно высоким уровнем безопасности, о чем свидетельствует отсутствие системных и местных побочных эффектов.

4.12.2 Вторая фаза клинических испытаний препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%»

Проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для местного применения у пациентов с микозами кожи с поражением или без поражения придатков кожи 2 фазы [568].

2 фаза клинических исследований проводилась в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара. В исследование было включено 156 пациентов с подтвержденным диагнозом: микозами кожи с поражением или без поражения придатков кожи. Пациенты были распределены методом простой рандомизации: основная (испытуемая) группа - 78 пациентов и контрольная группа - 78 пациентов. В исследование было включено 87 мужчин и 69 женщин. Обе группы были стратифицированы по всем тестируемым показателям.

В качестве препарата сравнения был использован «Клотримазол, крем 1%» для наружного применения (GlaxoSmithKlinePharmaceuticals S.A., Польша).

Общая продолжительность участия пациентов в исследовании составила 28 дней с учётом этапа скрининга (0 день). Пациенты обоего пола с диагнозом: микоз кожи с поражением или без поражения придатков кожи, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев не включения, были случайным образом распределены в 2 группы.

1 группа пациентов получала препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения 2 раза в день в течение 28 дней. Испытуемый препарат наносили на поверхность кожи размером 10х3 см равномерным тонким слоем, создавая равномерную

пленку толщиной до 0,5 мм. Препарат наносили дважды: утром под контролем врача-исследователя и вечером самостоятельно пациентом после гигиенической обработки без агрессивного воздействия.

2 группа пациентов получала препарат «Клотримазол, крем 1%» для наружного применения 2 раза в день в течение 28 дней. Контрольный препарат наносили на поверхность кожи размером 10х3 см равномерным тонким слоем, создавая равномерную пленку толщиной до 0,5 мм. Препарат наносили дважды: утром - под контролем врача-исследователя и вечером - самостоятельно пациентом после гигиенической обработки без агрессивного воздействия.

По результатам культуральных исследований, проведенных на этапе скрининга, возбудителями кожных микозов пациентов 1 и 2 групп, были дерматомицеты родов *Trichophyton* и *Microsporum* (табл. 16): *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. verrucosum*, *Microsporum gypseum*.

Таблица 16 - Анализ исходной однородности групп по результатам культуральных исследований, проведенных на этапе скрининга (в абсолютных числах и %)

Показатель	Основная (n = 78)	Контрольная (n = 78)	P - значение
Нет роста	26 (33,3)	17(21,8)	>0,1
<i>T. rubrum</i>	38 (48,7)	44(56,4)	>0,1
<i>T. mentagrophytes</i>	1 (1,3)	1(1,3)	>0,1
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>gypseum</i>	6 (7,7)	7(9,0)	>0,1
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	1 (1,3)	0 (0,0)	>0,1
<i>T. verrucosum</i>	2 (2,6)	5(6,4)	>0,1
<i>M. gypseum</i>	4 (5,1)	4(5,1)	>0,1

По результатам исследований из 78 пациентов, получавших лечение препаратом Розеофунгин-АС, у 32 больных было отмечено микотическое поражение гладкой кожи против 25 – в контроле, у 46 больных – микоз стоп, как с поражением, так и без поражения ногтевых пластинок против 53 – в контроле.

Преимущественно у больных микозами стоп, получавших лечение препаратом Розеофунгин-АС, встречалась сквамозно-гиперкератотическая форма поражения (42 случая), которая характеризовалась различной степенью выраженности шелушения кожи сводов стоп на фоне нерезко выраженных воспалительных явлений. У некоторых больных процесс локализовался на боковых поверхностях стоп, сгибательных поверхностях пальцев. Имелись также различной степени выраженности гиперкератоз, инфильтрация. Кожа подошв была сухая, рисунок кожных борозд подчеркнут.

У одного пациента наблюдалась интертригинозная форма поражения. Процесс локализовался в межпальцевых промежутках, а именно между V и IV пальцами стоп, что обусловлено наиболее тесным соприкосновением их боковых поверхностей, где имелись трещины, окруженные отслаивающимся белесоватым эпидермисом на фоне умеренной гиперемии. Кроме того, процесс распространялся на тыльную поверхность стопы, а также подошвенную поверхность, где очаги поражения имели четкие границы. У 3 больных наблюдалась дисгидротическая форма микоза стоп, характеризующаяся выраженными воспалительными экссудативными изменениями. На сводах, нижней боковой поверхности стоп имелись «саговидные» пузыри (пузырьки), рассеянные по всей поверхности подошвы, точечные эрозии, окруженные валиком отслаивающегося рогового слоя по периферии, корочки, местами шелушение. Эта форма наиболее часто сопровождалась неприятными субъективными ощущениями - зудом, жжением. У большинства больных микозами стоп отмечалось хроническое течение (44 пациента), у двоих – острое течение.

У пациентов с поражением гладкой кожи патологический процесс на коже был представлен в виде очагов округлой формы с четкими границами, с незначительной инфильтрацией, по периферии с приподнятым валиком розовато-красного цвета с шелушением

мелкими отрубевидными чешуйками на поверхности. Локализация процесса отмечалась преимущественно на коже туловища, конечностей.

У 31 больного отмечалось хроническое течение, у 1 – острое течение.

Субъективные данные характеризовались наличием зуда различной интенсивности (у всех больных), жжением (1 больной), болезненностью (1 больной). В контрольной группе из 78 пациентов у 25 больных имелось микотическое поражение гладкой кожи, у 53 больных – микоз стоп, как с поражением, так и без поражения ногтевых пластинок.

Из 25 пациентов с микозом гладкой кожи у одного отмечалось острое течение, у остальных процесс был хроническим. Очаги поражения были распространены на коже туловища или конечностей, характеризовались гиперемией, незначительной инфильтрацией, шелушением, четко отграниченные от окружающей кожи, с полициклическими очертаниями. По периферии имелся хорошо выраженный сплошной валик, состоящий из пузырьков и мелких чешуек. Субъективно зуд различной интенсивности отмечался у 23 больных, чувство жжения – у 3 больных и болезненность у одного.

У пациентов с микозом стоп с поражением и без поражения ногтевых пластинок (всего 53 пациента) процесс был представлен сквамозной формой, при которой наблюдалось поражение кожи стоп в виде диффузного или очагового гиперкератоза стоп, утрированным рисунком кожных борозд за счет муковидного шелушения, гиперемия не выраженная – у 49, дисгидротической – у 3 и интертригинозной – у одного пациента.

По течению кожного процесса преобладали больные с хроническим течением заболевания (52 больных). У одного больного отмечалось острое течение заболевания. Субъективно, зуд различной интенсивности отмечался у 50 больных, чувство жжения – у трех. Жалоба «болезненность» присутствовала у одного пациента микозом стоп из контрольной группы. Несмотря на ежедневный контроль исследователя за динамикой патологического кожного процесса, контрольными точками, являющимися наиболее достоверными, служили визиты на 7, 14, 21 и 28 дни. На фоне лечения

у больных обеих групп уже ко второму визиту уменьшалась выраженность как субъективных, так и объективных проявлений. На момент 3 визита проявления либо отсутствовали, либо были слабо выраженными; на 4 визите - практически все клинические признаки отсутствовали.

У пациентов с микозами гладкой кожи такие признаки, как «жжение» и «болезненность» исчезали уже ко второму визиту, как в основной, так и в контрольной группе. Такой клинический симптом, как «мокнутие» наблюдался только у 1 пациента основной группы, причем этот симптом исчезал уже на следующий день и дальнейший статистический анализ данного признака не проводился. В итоге дальнейший статистический анализ проводился для следующих клинических признаков: зуд, гиперемия, инфильтрация, отечность и шелушение.

Уже на 7-й день значительно уменьшался зуд, как в основной, так и контрольной группах (от $1,25 \pm 0,07$ до $0,25 \pm 0,07$ баллов и от $1,2 \pm 0,1$ до $0,2 \pm 0,08$, соответственно). К 3-му визиту (14 день наблюдения) данный признак отсутствовал у всех пациентов в обеих группах. Такой клинический признак как «гиперемия» у пациентов с микозами гладкой кожи в обеих группах также уменьшался к 7 дню, однако, в 2-х случаях у пациентов контрольной группы сохранялась незначительная гиперемия ($0,04 \pm 0,04$) и на 14 день, тогда как в основной группе данное клиническое проявление было купировано полностью.

Если в основной группе инфильтрация разрешалась уже на 7-й день, то в контрольной группе ее полное разрешение наблюдалось только к 14 дню. Следует отметить, что уменьшение отечности в контрольной группе также запаздывало, разрешаясь только к 4 визиту, в то время в основной группе этот признак отсутствовал к моменту 2 визита.

Уменьшение такого клинического признака как шелушение в основной и контрольной группах было идентичным. Так, ко 2 визиту оно уменьшалось от $1,2 \pm 0,08$ до $0,5 \pm 0,08$ баллов в основной группе и от $1,2 \pm 0,1$ до $0,6 \pm 0,1$ – в контрольной. На 14 день терапии данный клинический признак отсутствовал у пациентов обеих групп.

У пациентов с микозами стоп такие признаки как «жжение» и «болезненность» были отмечены только в основной группе (у 5 и 1 пациентов соответственно) и исчезали в первые несколько дней. Клинический признак «везикулы» наблюдался у 3-х пациентов основной группы и у 4-х пациентов контрольной группы и исчезал к моменту 2 визита. На 7-й день значительно уменьшался зуд, как в основной, так и в контрольной группах (от $1,3 \pm 0,1$ до $0,2 \pm 0,07$ баллов и от $1,3 \pm 0,08$ до $0,2 \pm 0,05$, соответственно). К 3-му визиту (14 день наблюдения) данный признак отсутствовал у всех пациентов микозами стоп в обеих группах ($P < 0,1$).

Одинаково, в течение 2-х недель терапии наблюдалось клиническое разрешение гиперемии у пациентов как основной, так и контрольной групп. Однако инфильтрация и шелушение, в некоторой степени, дольше сохранялись у пациентов контрольной группы, и их постепенное разрешение отмечалось после 21 дня терапии. Такие островоспалительные проявления, как отечность и мокнутие, не отмечались, ни в основной, ни в контрольно группах.

Исследования показали, что клиническое выздоровление отмечалось у пациентов с микозами гладкой кожи в основной группе уже с 14 дня, тогда как у пациентов контрольной группы положительная динамика несколько отставала, и полный регресс клинических проявлений отмечался к 21 дню. У больных микозами стоп основной группы полный регресс клинических признаков наблюдался уже к 21 дню, тогда как в контрольной группе клинические проявления разрешались к 28 дню.

Клиническое выздоровление отмечалось у 76 (97,4%) пациентов основной группы. У 2 (2,6%) пациентов было зафиксировано значительное улучшение динамики кожного процесса в виде отсутствия островоспалительных явлений и незначительного сохранения инфильтрации и шелушения. У пациентов контрольной группы в 73 (93,6%) случаях отмечалось клиническое выздоровление и в 5 (6,4%) случаях - значительное улучшение (таблицы 16, 17).

Таблица 17 - Клиническая эффективность терапии в основной и контрольной группах

Результаты лечения	Основная группа (n=78)		Контрольная группа (n=78)		P - значение
	n	%	n	%	
Клиническое выздоровление	76	97,4	73	93,6	>0,1
Значительное улучшение	2	2,6	5	6,4	
Улучшение	0	0	0	0	
Без эффекта	0	0	0	0	
Всего	78	100	78	100	

Результаты клинических исследований (осмотров) дополнялись результатами микроскопических исследований. На этапе скрининга у всех больных обеих групп результаты микроскопических анализов были положительными.

На 7-й день в основной группе у 4 (5,1%) больных результаты микроскопии были положительными, против 6 (7,7%) в контроле ($P>0,1$). На 14, 21, 28-30-й дни у всех пациентов обеих групп результаты микроскопических исследований были отрицательными, что означает санацию микотической инфекции и соответствует полному микологическому излечиванию.

Результаты статистического анализа лабораторных данных свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния препарата на показатели ОАК, ОАМ и биохимические показатели сыворотки крови, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата в отношении исследуемых показателей. «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения обладает достаточно высоким уровнем переносимости, безопасности и приемлемости, о чем свидетельствует отсутствие системных и местных побочных эффектов.

Таким образом, во 2 фазе клинических испытаний нового противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» к концу те-

рапии в обеих группах, основной и контрольной, зарегистрирована высокая микологическая эффективность, однако, положительная динамика клинических показателей являлась более выраженной в группе пациентов, получавших лечение препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2%. Установлена более высокая клинико-микологическая эффективность лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения у пациентов с микозами кожи в сравнении с лекарственным средством «Клотримазол, крем 1%» для наружного применения: 97,4% и 93,6%, соответственно.

Показана высокая эффективность применения препарата Розеофунгин-АС при кожных микозах разной локализации – микозах стоп и гладкой кожи, вызванных дерматофитными грибами: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *Microsporum gypseum*.

Таким образом, препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для наружного применения обладает высоким уровнем эффективности и безопасности при лечении пациентов с микозами кожи различной этиологии, о чем свидетельствует практически полное (97,4%) излечение от инфекции и отсутствие системных и местных побочных эффектов после проведенной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грибы широко распространены в природе и оказывают существенное влияние на жизнь человека, животных, растений и микроорганизмов. С деятельностью патогенных грибов связывают вымирание отдельных биологических видов, угрозу продовольственной безопасности и нарушение экологического состояния биоценозов. Однако, в противоположность этому, влияние грибковых инфекций на здоровье человека не получило до сих пор широкого освещения, и смертность вследствие этих инфекций часто упускается из виду. Примерно в 22% случаев летальность от грибковых инфекций фиксируется только после аутопсии, хотя своевременное и правильное лечение, возможно, могло бы предотвратить смертельный исход [2]. Это во многом связано с трудностями диагностики микозов, распространением инвазивных грибковых инфекций и постоянным снижением эффективности противогрибковой терапии.

Эпидемиологические исследования показывают, что поверхностные микозы являются одними из наиболее распространенных заболеваний, ими болеют примерно 25% населения, или ~ 1,7 млрд. человек во всем мире. Они затрагивают все возрастные диапазоны и приводят к затратам сотен миллионов долларов на лечение каждый год. Распределение и частота встречаемости поверхностных микозов и их возбудителей может варьировать в зависимости от географического региона и социально-экономического уровня жизни населения, причем наиболее важными предрасполагающими факторами к их появлению являются профессиональная деятельность и индивидуальные привычки.

Многие пациенты приходят в дерматологические отделения и амбулатории именно из-за поверхностных микозов. В настоящее время в мире прослеживается тенденция к росту заболеваемости онихомикозом и микозом стоп, возникшая в результате изменения образа жизни населения (активные занятия спортом, урбанизация населения, посещение бассейнов и саун), а также длительного ношения закрытой обуви. Почти у трети пациентов диагностируют микоз стоп («стопа атлета»), а 50% больных приходят на консуль-

тацию по поводу онихомикоза. Наиболее распространены руброфития и эпидермофития стоп, основными возбудителями которых являются грибы рода *Trichophyton*: *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* и рода *Epidermophyton*: *E. floccosum*. Причины, способствующие этому, достаточно разнообразны. Это изменение экологии окружающей среды, стиля жизни, привычек, межличностных отношений, режима питания человека, рост иммунодефицитных состояний, миграция населения и, как следствие, повышение возможности инфицирования.

Кожные микозы, микозы стоп, особенно онихомикоз, трудно поддаются лечению, зачастую с появлением рецидивов, что связано с несоблюдением лечения по причине высокой стоимости лекарств, длительностью лечения, неправильным использованием или отменой препарата, его неэффективностью из-за устойчивости возбудителя к препарату, а также в связи с побочными эффектами. Успех лечения прежде всего связан с правильным диагнозом и назначением эффективного противогрибкового препарата, а также соблюдением режима лечения, которое во многих ситуациях требует настойчивости и изменения привычек.

Развитие противогрибковой терапии значительно отстает от антибактериальной, что во многом связано с особенностями строения грибковой клетки и трудностями поиска лекарственных соединений для лечения грибковых инфекций. В настоящее время арсенал противогрибковых средств медицинского назначения представлен тремя основными классами химических соединений (природных, синтетических и полусинтетических) – полиеновыми антибиотиками, азолами и эхинокандинами, а также группой прочих препаратов.

Грибы обладают природной устойчивостью ко многим противогрибковым препаратам, поэтому спектр антифунгальной активности лекарств, даже в пределах химических соединений одного класса, значительно отличается. Часто лекарственные средства, принадлежащие к одной и той же фармакологической группе и имеющие один и тот же механизм действия, тем не менее, оказывают различное влияние на возбудителей грибковых инфекций. Так, полиеновые антибиотики в основном применяются как местные

препараты для лечения кандидозов кожи и слизистых оболочек, тогда как полиеновый антибиотик натамицин может быть использован при лечении глазных грибковых инфекций - конъюнктивита, блефарита, кератита не только кандидозной, но и фузариозной природы.

Грибы, как и бактерии, приобретают вторичную резистентность к лекарственным средствам, чему в значительной мере способствуют противогрибковая профилактика и эмпирическая терапия. Несмотря на интенсивную разработку медицинских препаратов на основе азолов, именно к этой группе совместно с аллиламинами (тербинафин) в большей степени формируется устойчивость у патогенных грибов, вызывающих микозы человека. Широкое применение в сельском хозяйстве фунгицидов, имеющих родственную структуру с соединениями, используемыми в медицине, также способствует развитию приобретенной устойчивости у патогенных грибов и имеет негативное влияние на эффективность противогрибковой терапии.

Хотя в последние 5 лет были лицензированы несколько новых противогрибковых препаратов для местного применения, в основном, на основе оригинальных азольных структур, многие поверхностные грибковые инфекции, по-прежнему, трудно поддаются лечению. Это требует увеличения дозировки или сроков лечения. Так, рекомендованный курс терапии новыми противогрибковыми препаратами для местного применения эфинаконазолом и таваборолом при лечении онихомикозов составляет 48 недель. Кроме того, многие новые противогрибковые препараты, внедряемые в медицинскую практику, являются чрезвычайно дорогими, их стоимость варьирует в пределах \$500-1400 [569,570]. Однако, маркетинговыми исследованиями, проведенными в Российской Федерации и Казахстане, установлено, что наиболее востребованными и доступными для населения являются сравнительно недорогие противогрибковые препараты с удовлетворительным соотношением цена-качество, например, клотримазол.

Несмотря на разнообразие форм, терапевтический арсенал противогрибковых препаратов для местного применения ограничен и существует явная необходимость в новых, более эффектив-

ных и менее токсичных, лекарственных средствах. Новый противогрибковый препарат «Розеофунгин-АС», разработанный в виде 2% мази в РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК с 2014 года проходит клинические испытания в Казахстане. Активным компонентом препарата является новый, не использовавшийся ранее представитель класса полиеновых антибиотиков – карбонил-конъюгированный пентаен розеофунгин.

Розеофунгин обладает многими положительными характеристиками полиеновых антибиотиков – широким спектром активности, отсутствием токсичности при местном применении и отсутствием резистентности к нему со стороны патогенных грибов. Вместе с тем, противогрибковый препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%», в отличие от других препаратов на основе полиеновых антибиотиков, имеет более широкий спектр действия и показан не только для лечения кандидозов кожи, но и микозов кожи, вызываемых дерматофитными грибами родов *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum*.

Наличие высокой активности антибиотика розеофунгина также в отношении плесневых грибов (*Aspergillus*, *Fusarium*) и возбудителей тропических микозов (споротрихоза, криптококкоза, хромомикоза) открывает большие возможности для дальнейшей разработки противогрибковых препаратов и создания новых лекарственных форм на его основе. Антибиотик розеофунгин обладает, помимо противогрибковой активности, также выраженным антивирусным действием. Установлена активность розеофунгина в отношении вирусов гриппа человека, животных и птиц, а также ряда парамиксовирусов, вируса осповакцины и вируса саркомы Рауса, что также может значительно расширить область его применения в медицине.

Новый противогрибковый препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» успешно прошел 1 и 2 фазы клинических испытаний. В открытом одно-групповом неслепом клиническом исследовании 1 фазы показано, что при однократном и повторном использовании препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» не наблюдается каких-либо токсических эффектов. Не зафиксировано клинически значимых изменений, как функциональных показателей (АД, ЧСС, темпера-

тура тела), так и параклинических (ОАК, ОАМ) и биохимических показателей в заданных режимах нанесения испытуемого препарата. Переносимость препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» при наружном применении является хорошей, он обладает достаточно высоким уровнем безопасности, о чем свидетельствует отсутствие системных и местных побочных эффектов.

В открытом проспективном рандомизированном исследовании терапевтической эффективности и безопасности нового лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» во 2 фазе испытаний установлена более высокая клиничко-микологическая эффективность данного противогрибкового препарата для лечения микозов кожи по сравнению с коммерческим импортным противогрибковым препаратом «Клотримазол», мазь для наружного применения (97,4% и 93,6% эффективности соответственно).

Маркетинговые исследования показывают, что клотримазол является наиболее часто используемым компонентом противогрибковых препаратов для местного применения. Это связано с высокой эффективностью клотримазола и хорошим соотношением цена-качество противогрибковых препаратов на его основе. При наружном применении мази и крема концентрация клотримазола в нижних слоях эпидермиса значительно превышает величину минимальной подавляющей концентрации, установленной *in vitro* для дерматофитов. Поэтому, наличие у нового противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» более высокой клиничко-микологической эффективности по сравнению с клотримазолом указывает на его хорошие перспективы для применения в медицине.

Показана высокая эффективность противогрибкового препарата Розеофунгин-АС при кожных микозах разной локализации – микозах стоп и гладкой кожи, вызванных *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *Microsporum gypseum*. Клиническое выздоровление у пациентов с микозами гладкой кожи при лечении препаратом «Розеофунгин-АС, мазь 2%» наблюдалось через 2 недели, а у пациентов с микозами стоп - через 3 недели, тогда как референс-препарат (клотримазол) обеспечивал регресс клинических признаков после более длительного применения: 3-х недель

в случае лечения микозов гладкой кожи и 4-х недель - при лечении микозов стоп.

Высокая эффективность лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» при терапии кожных микозов различной этиологии, включая наиболее распространенные в настоящее время микоз стоп и микозы гладкой кожи, а также отсутствие системных и местных побочных эффектов и более короткий лечебный курс свидетельствуют о перспективности нового противогрибкового препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» для применения в медицине. Введение в медицинскую практику эффективного отечественного лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%» позволит снизить импортозависимость Республики Казахстан в отношении данного класса препаратов и улучшить состояние здоровья больных микозами, как в Казахстане, так и за его пределами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология противогрибковых препаратов // Ж. Гедеон Рихтер в СНГ. - 2001. - № 2. - С. 50-54.
2. Vandeputte P., Ferrari S., Coste A.T. Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections // International Journal of Microbiology, Vol. 2012 Article ID 713687, 26 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/713687>
3. Europe has increasing prevalence of fungal resistance, warns ESCMID Published on July 28 2015, <http://www.news-medical.net/news/20150728/Europe-has-increasing-prevalence-of-fungal-resistance-warns-ESCMID.aspx>
4. Донецкая Э.Г. Клиническая микробиология: руководство. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2011. – 480 с.
5. Богомолова Е.В., Панина Л.К. Процессы самоорганизации у диморфных грибов // Тез. докл. II Съезда биофизиков России, Москва, МГУ, 23-27 августа, 1999. - Т. 2. - С. 392-393.
6. Hughes A.D., Lorusso G.D., Greer D.L. Cost-effective method for identification of dimorphic fungi // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 4408-4409.
7. Baron S. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7902/Accessed7/16/2012>.
8. Hsu J.L., Ruoss S.J., Bower N.D., Lin M., Holodniy M., Stevens D.A. Diagnosing invasive fungal disease in critically ill patients // Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – Vol. 37, N 4. – P. 277-312.
9. Baddley J.W., Winthrop K.L., Nivedita M., et al. Geographic Distribution of Endemic Fungal Infections among Older Persons, United States // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17, N 9. – P. 1664-1669.
10. Tani N., Rahnasto-Rilla M., Wittekindt C, et al. Antifungal

activities of novel non-azole molecules against *S. cerevisiae* and *C. albicans* // *Eur. J. Med. Chem.* - 2012. – Vol.47, N 1. – P. 270-277.

11. Akansha J., Shubham J., Swati R. Emerging fungal infections among children: A review on its clinical manifestations, diagnosis, and prevention // *Pharm. Bioallied. Sci.* – 2010. – Vol. 2, N 4. - P. 314–320.

12. Morishita N., Sei Y. Microreview of Pityriasis versicolor and *Malassezia* species // *Mycopathologia.* – 2006. - Vol. 162, N. 6. - P. 373–376.

13. Thomas J., Jacobson G.A., Narkowicz C.K., Peterson G.M., Burnet H., Sharpe C. Toenail onychomycosis: an important global disease burden // *J. of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* – 2010. - Vol. 35, N 5. - P. 497–519.

14. Piérard G.E., Arrese J.E., Piérard-Franchimont C. Treatment and prophylaxis of tinea infections // *Drugs.* – 1996. – Vol.52. – P. 209–224.

15. Walsh T.J., Dixon D.M. Spectrum of mycoses. In: *Medical Microbiology.* – Tex., USA: Galveston, 1996.

16. Bayles M.A. Tropical mycoses // *Chemotherapy.* - 1992. – Vol. 38, Suppl.1. – P. 27-34.

17. Brandt M.E., Warnock D.W. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi // *J. Chemother.* – 2003. – Vol.15, Suppl. 2. – P. 36-47.

18. Queiroz-Telles F., McGinnis M.R., Salkin I., Graybill J.R. Subcutaneous mycoses // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* – 2003. - Vol. 17, N1. – P. 59–85.

19. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Грибковые инфекции. Руководство для врачей. - М.: ООО «Бином-пресс», 2003. - 440 с.

20. Bonifaz A., Vázquez-González D., Perusquía-Ortiz A.M. Endemic systemic mycoses: coccidioidomycosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and blastomycosis // *J. Dtsch. Dermatol.*

Ges. – 2011. – Vol. 9, N 9. – P. 705-714.

21. Lortholary O., Denning D.W., Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1999. – Vol. 43, N 3. – P. 321–331.

22. Badiee P., Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis and clinical management // *Indian. J. Med. Res.* – 2014. – Vol.139. – P. 195-204.

23. Arendrup M.C. Epidemiology of invasive candidiasis // *Current. Opinion in Critical. Care.* – 2010. - Vol. 16, N 5. – P. 445–452.

24. Tang H.J., Liu Y.C., Yen M.Y., Chen Y.S., Wann S.R., Lin H.H. Opportunistic infections in adults with acquired immunodeficiency syndrome: a comparison of clinical and autopsy findings // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2006. – Vol. 39. – P. 310-315.

25. Enoch D.A., Ludlam H.A., Brown N.M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options // *J. Med. Microbiol.* – 2006. – Vol.55. – P. 809-818.

26. Arendrup M.C. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida* // *Clinical microbiology and infection.* – 2014. – Vol. 20, Suppl. 6. – P. 42-48.

27. Reis M.F., Dias G., Santos M.V., Bernardes-Filho F., Amorim A.G., Schechtman R.C., Azulay D.R. Update on therapy for superficial mycoses: review // *An. Bras. Dermatol.* – 2013. - Vol. 88, N 5. – P. 764–774.

28. Walsh T.J., Rex J.H. Fungal infections. Recent advances in diagnosis, treatment, and prevention of endemic and cutaneous mycoses // *Infectious Disease Clinics.* - 2003. – Vol. 17, Issue 1. – P. 1-12.

29. Lívia Maria Martins de Almeida, Eliane Alves de Freitas Souza, Débora Bertoluzzi Bianchin, Terezinha Inez Estivalet Svidzinski. In vitro response of cutaneous mycosis fungal agents to the most widely used systemic antifungals in dermatology // *An.*

Bras. Dermatol. – 2009. - Vol.84, N 3. – P. 249-255.

30. Seebacher C., Bouchara J.P., Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections // *Mycopathologia*. – 2008. – Vol. 166, N 5-6. – P.335-352.

31. Perón M.L.D.F., Teixeira J.J.V., Svidzinski T.I.E. Epidemiologia e etiologia das dermatomicoses superficiais e cutâneas na Região de Paranaíba-Paraná // *Brasil. Rev. Bras. Anal. Clin.* – 2005. - Vol. 37. – P.77-81.

32. Verma S., Heffernan M.P. Superficial fungal infection: dermatophytosis, tinea nigra, piedra. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. 7th ed. - New York: McGraw-Hill, 2008. – P. 1807–1821.

33. El-Gohary M., van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Burgess H., Doney L., Stuart B., Moore M., Little P. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 8: CD009992. doi: 10.1002/14651858.CD009992.pub2.

34. Дьяков Ю.Т., Сергеева Ю.В. Микология сегодня. – М.: Национальная академия микологии, 2007. – 370 с.

35. Кашкин П.Н. Дерматомикозы. Этиология, лабораторная диагностика и эпидемиология. – Ленинград: Медгиз, 1987. – С.108-117.

36. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. *Дерматомикозы, или поверхностные микозы кожи и ее придатков – волос и ногтей. Лабораторная диагностика // Проблемы мед. микологии. - 2008. - Т. 10, № 1. - С. 27–34.*

37. Hay R.J., Ashbee H.R. Superficial mycoses. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8 th. - Singapore: Wiley Blackwell, 2010. – P. 3650–3668.

38. Lacaz C.S., Porto E., Martins J.E.C., Heins-Vaccari E.M., Melo N.T. *Tratado de Micologia Médica Lacaz*. 9 ed. São Paulo:

Sarvier, 2002. – P. 252–340.

39. Degreef H. Clinical forms of dermatophytosis (ringworm infection) // *Mycopathologia*. - 2008. – Vol.166. – P. 257–265.

40. Charles A.J. Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries // *Dermatol. Ther.* - 2009. - N 22. - P. 550–559.

41. Azulay R.D., Azulay D.R., Abulafia L.A. *Dermatologia*. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. – P. 419–439.

42. Sobera J.O., Elewski B.E. Fungal diseases. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., editors. *Dermatology*. 2nd. - New York: Mosby Elsevier, 2008. - P. 1135–1149.

43. Баязитова А.А., Ильинская О.Н., Куприянова-Ашина Ф.Г., Халдеева Е.В. Первичные патогены-возбудители поверхностных микозов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. - 2015. - №11-12. - С.241-248.

44. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы. - СПб.: СПбМАПО, 2003. – 158.

45. *Потекаев Н.Н. Поверхностные микозы кожи, 1999.*
<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=2182>

46. Zaitz C., Ruiz L.R.B., Souza V.M. Dermatitis associated with yeasts from *Malassezia* genus // *An. Bras. Dermatol.* – 2000. - Vol.75. – P. 129–142.

47. Crespo Erchiga V., Delgado Florencio V. *Malassezia* species in skin diseases // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 15. – P.133–142.

48. Savin R. Diagnosis and treatment of tinea versicolor // *J. Fam. Pract.* – 1996. – Vol. 43. – P. 127–132.

49. Oliveira J.R., Mazocco V.T., Steiner D. Pityriasis Versicolor // *An. Bras. Dermatol.* – 2002. – Vol. 77. – P. 611–618.

50. Lupi O., Tying S.K., McGinnis M.R. Tropical dermatology: fungal tropical disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 931-951.

51. Марфенина О.Е. Фомичева Г.М. Потенциально патогенные мицелиальные грибы в среде обитания человека. Современные тенденции // Успехи медицинской микологии. - М.: Национальная академия микологии, 2007. – Т. 1. – С. 235-266.
52. Сбойчаков В.Б. Медицинская микология. – М.: Геотар-Медиа, 2008. – С. 137-156.
53. Dismukes W., Pappas P., Sobel J. Clinical mycology. - Oxford University Press, 2003. - 560 p.
54. Ikit M., Durdu M. Tinea pedis: The etiology and global epidemiology of a common fungal infection // Critical Reviews Microbiol. – 2014. - № 1. – P. 1–15.
55. Gong J.Q., Liu X.Q., Zeng X.S., Li X.F. Deep dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*: report of two cases // Mycoses. – 2007. – Vol. 50. – P. 102–108.
56. Carvalhaes Oliveira J. Carvalhaes Micologia Médica. - Rio de Janeiro: Control Lab. Tricomicoses nodulares, 1999. – P. 69–71.
57. Sampaio S.A.P., Rivitti E.A. Micoses superficiais. In: Sampaio S.A.P., Rivitti EA, editors. Dermatologia. - São Paulo: Artes Médicas, 2008. - P. 703–722.
58. Котрехова Л.П. Этиология, патогенез, клинические формы микоза стоп и основные методы его лечения // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 2. – С. 770.
59. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. – М.: Эликс Ком, 2003. – 330 с.
60. Соколова Т.В., Малярчук Т.А., Газарян О.Л. Микозы стоп – эпидемиологическая проблема дерматологии // РМЖ. - 2014. - № 8. – С. 295-318.
61. Anaissie E., McGinnis M., Pfaller M. Clinical Mycology. 2nd edition. - Churchill Livingstone, 2009. – 700 p.
62. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections // Clin. Dermatol. – 2010. – Vol. 28. – P. 197-201.
63. Кравченко А.В., Потекаев Н., Груздев Б.М., Гаджиев

М.Н. Дерматомикозы на фоне ВИЧ // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 2. – С.17-20.

64. Hogan M.T. Cutaneous infections associated with HIV/AIDS // *Dermatol. Clin.* – 2006. – Vol. 24, N 4. – P. 473-495.

65. Woodfolk J.A. Allergy and dermatophytes // *Clin. Microbiol. Review.* – 2005. – Vol. 18, N 1. – P. 30-43.

66. Cribier B., Leiva Mena M., Rey D., Partisani M., Fabien V., Lang J.M., Grosshans E. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus // *Arch. Dermatol.* – 1998. – Vol. 34, N 10. – P. 1216-1220.

67. Rodwell G.E.J., Bayles C.L., Towersey L., Aly R. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with human immunodeficiency virus // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 47. – P. 339-343.

68. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. - № 3. – С. 31–35.

69. Сергеев А.Ю. Грибковые заболевания ногтей. 2-е издание. – М.: Национальная академия микологии, 2007. – 164 с.

70. Baran R., Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2005. – Vol.19. – P. 21–29.

71. Цыкин А.А., Ломоносов К. М. Онихомикоз: этиология, диагностика, клиника и лечение // *Российский медицинский журнал.* – 2007. – № 15. – С. 371-376.

72. Kaur R., Kashyap B., Bhalla P. Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management // *Indian Journal of Medical Microbiology.* – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 108-116.

73. Markinson B.C., Elewski B. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2007. – Vol. 56, N 6. – P. 939-944.

74. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Онихомикозы и современ-

ная дерматология: медико-социальные аспекты // Успехи медицинской микологии. – 2007. – № 10. – С.17.

75. Araújo A.J.G., Bastos O.M.P., Souza M.A.J., Oliveira J.C. Onychomycosis caused by emergent fungi: clinical analysis, diagnosis and revision // An. Bras. Dermatol. – 2003. – Vol. 78. – P. 445–455.

76. Arenas R. Micología Médica Ilustrada. 4th ed. - México City: McGraw-Hill-Interamericana, 2011.

77. Лещенко В.М., Богущ П.Г., Лещенко Г.М. Комбинированное лечение руброфитии // Успехи медицинской микологии. – 2003. – № 2. – С. 91-92.

78. Pandey A., Pandey M., Isolation and characterization of dermatophytes with tinea infections at Gwalior (MP) India // Int. J. Pharm. Sci. Invent. – 2013. - V. 2. – P. 5–8.

79. Степанова Ж.В. Грибковые заболевания: диагностика и лечение. - М: Миклош, 2005. – 124 с.

80. Anane S., Chtourou O. Tinea capitis favosa misdiagnosed as tinea amiantacea // Medical Mycology Case Reports. – 2013. - Vol. 2. – P. 29–31.

81. Ikit M. Favus of the scalp: an overview and update // Mycopathologia. – 2010. - Vol. 170. – P. 143–154.

82. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Паховая дерматофития: этиология, клиника, современные возможности терапии // РМЖ. - 2008. - Т.16, № 23. - С. 1555–1558.

83. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.

84. Borgers M., Degreef H., Cauwenbergh G. Fungal infections of the skin: infection process and antimycotic therapy // Curr. Drug Targets. – 2005. - Vol.6, N 8. – P. 849-862.

85. Gürtler T.G.R., Diniz L.M., Nicchio L. Tinea capitis microepidemic by *Microsporum canis* in a day care center of Vitória - Espírito Santo (Brazil) // An. Bras. Dermatol. – 2005. – Vol. 80.

– P. 267–272.

86. Клеменова И.А., Шебашова Н.В., Резайкин А.В. Видовое разнообразие грибов рода *Candida* при микозах кожи и онихомикозах // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 6. – С. 81-84.

87. Dai T., Bil de Arce V.J., Tegos G.P., Hamblin M.R. Blue dye and red light, a dynamic combination for prophylaxis and treatment of cutaneous *Candida albicans* infections in mice // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol.55, N12. – P. 5710-5717.

88. NIH (National Institute of Health). Cutaneous candidiasis. Update Date:9/15/2010. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000880.htm>. Accessed 6/2/12.

89. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. - М.: Триада-Х, 2000. – 472 с.

90. Scheinfeld N.S., Lambiase M.C. Candidiasis, Cutaneous. Updated August 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/1090632-overview>.

91. Jayatilake J.A. A review of the ultrastructural features of superficial candidiasis // *Mycopathologia.* – 2011. – Vol.171, N 4. – P. 235-250.

92. Kauffman C. Chapter 346: Candidiasis. In: Goldman L. (Ed.), *Goldman's Cecil Medicine* (24th ed.). – Saunders: Elsevier, 2011.

B Cydulka R., Garber B. Chapter 118: Dermatologic Presentations. In: Marx, J. (Ed.), *Rosen's Emergency Medicine* (7th ed.). – Mosby: Elsevier, 2009.

94. NIH (National Institute of Health) MeSH Term definition:Paronychia. Accessed 6/25/12d. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=paronychia>.

95. Evans E.C., Gray M. What interventions are effective for the prevention and treatment of cutaneous candidiasis? // *Journal of WOCN.* – 2003. – Vol. 30, N 1. – P. 11-16.

- 96.** Campanha A.M., Tasca R.S., Svidzinski T.I.E. Dermatomicoses: Frequência, diagnóstico laboratorial e adesão de pacientes ao tratamento em um Sistema Público de Saúde, Maringá-PR, Brasil // *Lat. Am. J. Pharm.* – 2007. – Vol. 26. – P. 442-448.
- 97.** Czaika V.A. Superficial dermatomycoses worldwide: multinational treatment experience // *Mycoses.* – 2008. – Vol. 51, Suppl. 4. – P. 1–3.
- 98.** Nandedkar-Thomas M.A., Scher R.K. An update in disorders of the nails // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 52, № 5. – P. 877-887.
- 99.** Neji S., Makni F., Cheikhrouhou F., Sellami A., Sellami H., Marreckchi S., Turki H., Ayadi A. Epidemiology of dermatophytoses in Sfax, Tunisia // *Mycoses.* – 2009. – Vol. 52, № 6. – P. 534-538.
- 100.** Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П., Есенин А.А. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного проспективного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген (изоконазол) и крема Травокорт (изоконазол, дифлукортолон у больных ограниченными микозами кожи разной этиологии и локализации) // *Проблемы медицинской микологии.* - 2009. - Т. 11, № 1. - С. 11-15.
- 101.** Василева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П., Богомолова Т.С., Пупкова М.А., Пинегина О.Н., Чилина Г.А. и др. Этиология онихомикоза стоп в г. Санкт-Петербурге и г. Москве. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования // *Проблемы медицинской микологии.* – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 14-18.
- 102.** Чащин А.Ю., Кузнецова Н.П., Афанасьева И.Г., Богданова Н.А. Некоторые эпидемиологические и клинические особенности онихомикозов у дерматологических больных // *Мат. научно-практической конференции с международным участием (XIV Кашкинские чтения).* Санкт-Петербург // *Проблемы медицинской микологии.* – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 119.

- 103.** Проценко О.А., Борисенко А.В. Менеджмент дерматомикозов кожи у ВИЧ-позитивных больных // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 169-173.
- 104.** Panackal A.A., Halpern E.F., Watson A.J. Cutaneous fungal infections in the United States: Analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS), 1995-2004 // *Int. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 48, N 7. – P. 704-712.
- 105.** Pierard G. Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: a pan European survey // *Dermatology.* – 2001. – Vol. 202. – P. 220-224.
- 106.** Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. Клинико–эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов в регионах Российской Федерации // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2011. – № 4. – С. 55-64.
- 107.** Alix J.C. Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries // *Dermatol. Ther.* – 2009. – Vol. 22. – P. 550-559.
- 108.** Elewski B., Tavakkol A. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality // *Ther. Clin. Risk Management.* – 2005. – Vol. 1, N 4. – P. 299-306.
- 109.** Gupta A.K., Cooper E.A., Ryder J.E., Nicol K.A., Chow M., Chaudhry M.M. Optimal management of fungal infections of the skin, hair, and nails // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2004. – Vol. 5, N 4. – P. 225-237.
- 110.** Vena G.A., Chieco P., Posa F., Garofalo A., Bosco A., Cassano N. Epidemiology of dermatophytoses: retrospective analysis from 2005 to 2010 and comparison with previous data from 1975 // *New Microbiologica.* – 2012. – Vol. 35 – P.207- 213.
- 111.** Arenas R., Bonifaz A., Arce M., Padilla M.C., Atoche C., Barba J., Campos P., Fernández R., Mayorga J., Nazar D., Ocampo J. Onychomycosis // *Eur. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 20, N 5. – P. 611-614.

- 112.** Committee for Epidemiology, The Japanese Society for Medical Mycology. An epidemiological survey of dermatomycoses in Japan, 2002 // *Jpn. J. Med. Mycol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 103-111.
- 113.** Лукашева Н.Н. Особенности клинической диагностики дерматофитии // *Concilium Medicum (Дерматология)*. – 2007. – № 2. – С. 24-28.
- 114.** Schaeffer L., Teixeira de Sousa D.R., Cruz K.S., Santos L.O., Lins R.M., Braga de Souza J.V. Mucocutaneous mycoses in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients hospitalized in a tertiary healthcare centre in the state of Amazonas Brazil // *Scientific Research and Essays*. – 2012. – Vol. 7, N 42. – P. 3621-3624.
- 115.** Havlickova B., Czaika A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide // *Mycoses*. – 2008. – Vol. 51, N 4. – P. 2-15.
- 116.** Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: СПбМАПО, 2004. – 186 с.
- 117.** Hernandez-Salazar A., Carbajal-Pruneda P., Fernandez-Martinez R., Arenas R. Dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum*. Ten-year period (1996 – 2006) data collection in a Dermatology Department in Mexico City // *Rev. Iberoam. Micol.* – 2007. – Vol. 24. – P. 122-124.
- 118.** Tan H.H. Superficial fungal infections seen at the National Skin Centre, Singapore // *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. – 2005. – Vol. 46. – P. 77-80.
- 119.** Bronson D.M., Desai D.R., Barsky S., Foley S.M. An epidemic of infection with *Trichophyton tonsurans* revealed in a 20-year survey of fungal infection in Chicago // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1983. – Vol. 8. – P. 322-329.
- 120.** Chan Y.C., Friedlander S.F. New treatments for tinea capitis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 17. – P. 97-103.
- 121.** Иванова Ю.А., Райденко О.В. Клинико-микологиче-

ский профиль поверхностных микозов в Алтайском краевом кожно-венерологическом диспансере // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 38-42.

122. Степанова Ж.В. Плесневые микозы стоп // Грибковые заболевания: диагностика и лечение. – М.: Миклош, 2011. – 124 с.

123. Rippon J.W. Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. – Philadelphia: WB Saunders, 1988. – P. 276–296.

124. Hay R.J. Fungal infections. In: Cook G.C., Zumla A. (Eds.) Manson's tropical diseases. 22nd edition. – Philadelphia: WB Saunders, 2008. – P. 1169–1189.

125. Marimon R., Cano J., Gene J., et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45. – P. 3198-3206.

126. Barros M.B., de Almeida Paes R., Schubach A.O. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis // Clin. Microbiol. Rev. – 2011. – Vol. 24. – P. 633–654.

127. Sivagnanam S., Bannan A.M., Chen S.C., Ralph A.P. Sporotrichosis (*Sporothrix schenckii* infection) in the New South Wales mid-north coast, 2000–2010 // Med. J. Aust. – 2012. – Vol. 196. – P.588–590.

128. Barros M.B., Schubach A.O., Schubach T.M., Wanke B., Lambert-Passos S.R. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases // Epidemiol. Infect. – 2008. – Vol. 136. – P. 1192-1196.

129. Schubach A., Barros M.B., Wanke B. Epidemic sporotrichosis // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 21. – P. 129-133.

130. Morris-Jones R. Sporotrichosis // Clin. Exp. Dermatol. – 2002. – Vol. 27. – P. 427-431.

131. Barros M.B., et al. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by

domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil // *Int. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 677–681.

132. Dhingra D., Durrheim D., Porigneaux P. Sporotrichosis outbreak and mouldy hay in NSW // *Aust. Fam. Physician.* – 2015. – Vol. 44, N 4. – P. 217-221.

133. Feeney K.T., Arthur I.H., Whittle A.J., Altman S.A., Speers D.J. Outbreak of sporotrichosis, Western Australia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1228–1230.

134. Barros M.B., Schubach T.P., Coll J.O., Gremiao I.D., Wanke B., Schubach A. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic // *Rev. Panam. Salud. Publica.* – 2010. – Vol. 27. – P. 455-460.

135. Ramos-e-Silva M., Vasconcelos C., Carneiro S., Cestari T. Sporotrichosis // *Clin. Dermatol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 181-187.

136. Kauffman C.A., Bustamante B., Chapman S.W., Pappas P.G. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1255–1265.

137. Hardman S., Stephenson I., Jenkins D.R., Wiselka M.J., Johnson E.M. Disseminated *Sporothrix schenckii* in a patient with AIDS // *J. Infect.* – 2005. – Vol. 51. – P. 73–77.

138. Verdolini R., Amerio P., Bugatti L. et al. Madura's foot: report of a case caused by *Madurella mycetomatis* // *Europ. J. Derm.* – 2000. – Vol. 10. – P. 627-629.

139. Ahmed A.O., Van Leeuwen W., Fahal A. et al. Mycetoma caused by *Madurella mycetomatis*: a neglected infectious burden // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. - Vol. 4. – P. 566-574.

140. Cortez K.J., Roilides E., Quiroz-Telles F., et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2008. – Vol. 21. – P. 157-197.

141. Zijlstra E., van de Sande W.W., Welsh O., Mahgoub el S., Goodfellow M., Fahal A.H. Mycetoma: a unique neglected tropical disease // *Lancet Infect. Dis.* - 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 100-112.

- 142.** Bordoloi P., Nath R., Borgohain M., Huda M.M., Barua S., Dutta D., Saikia L. Subcutaneous mycoses: an aetiological study of 15 cases in a tertiary care hospital at Dibrugarh, Assam, northeast India // *Mycopathologia*. – 2015. – Vol. 179, N 5-6. – P. 425-435.
- 143.** Ahmed A., Adelman D., Fahal A. et al. Environmental occurrence of *Madurella mycetomatis*, the major agent of human eumycetoma in Sudan // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. - Vol. 40. - P. 1031-1036.
- 144.** Hsu L.Y., Limin W., Shu-Ting Ng E., Gotuzzo E. Tropical Fungal Infections // *Infectious Disease Clinics*. – 2012. – Vol. 26, Issue 2. – P. 497-512.
- 145.** Piquero-Casals J. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome of 27 mycetoma patients from Sao Paulo, Brazil // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – 47. – P.160-163.
- 146.** Welsh O., Vera-Cabrera L., Salinas-Carmona M.C. Mycetoma // *Clinics in Dermatol.* – 2007. – Vol. 25. – P 195–202.
- 147.** Mohammad N. et al. The Madura Foot - a case report // *Dermatol.* – 2011. – Vol. 2, N 2. – P. 70-73.
- 148.** Schell W.A., Esterre P. Chromoblastomycosis. In: Hay RJ, editor. *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*, 10th ed. - London: Arnold Hodder, 2005. – Vol. 4.
- 149.** LopezMartinezR.,MendezTovarL.J. Chromoblastomycosis // *Clin. Dermatol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 188-194.
- 150.** Santos A.L.S., Palmeira V.F., Rozental S., et al. Biology and pathogenesis of *Fonsecaea pedrosoi*, the major etiologic agent of chromoblastomycosis // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2007. – Vol. 31. – P. 570-591.
- 151.** Marques S.G., Silva C., Saldanha P.C., et al. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from the shell of the Babassu coconut (*Orbignya phalerata* Martius) in the Amazon region of Maranhao // *Brazil. Japan J. Med. Mycol.* - 2006. – Vol. 47. – P. 305-311.
- 152.** Hospenthal D.R. Agents of chromoblastomycosis. - 2014, DOI:10.1016/B978-1-4557-4803.00262 9.

- 153.** Minotto R., Bernardi C.D., Mallmann L.F., Edelweiss M.I., Scroferneker M.L. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul // Brazil. J. Amer. Acad. Derm. – 2001. – Vol. 44. – P. 585-592.
- 154.** Chandran V., Sadanandan S.M., Sobhanakumari K. Chromoblastomycosis in Kerala, India // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2012. - Vol.78. – P. 728-733.
- 155.** Bonifaz A., Carrasco-Gerard E., Saul A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases // Mycoses. – 2001. – Vol. 44. – P. 1-7.
- 156.** Esterre P., Andriantsimahavandy A., Ramarcel E.R., Pecarrere J.L. Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar: a review // Amer. J. Trop. Med. Hyg. – 1996. - Vol. 55. – P. 45-47.
- 157.** Queiroz-Telles F., Esterre P., Perez-Blanco M., et al. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment // Med. Mycol. – 2009. – Vol. 47. – P. 3-15.
- 158.** Salgado C.G., da Silva M.B., Yamano S.S., Salgado U.I., Diniz J.A., da Silva J.P. Cutaneous localized annular chromoblastomycosis // J. Cutan. Pathol. – 2009. – Vol. 36, N 2. – P. 257-261.
- 159.** Hay R.J. Deep fungal infections. In: Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J., editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. - New York: Mc Graw Hill, 2008. - P. 1833–1835.
- 160.** Milam C.P., Fenske N.A. Chromoblastomycosis // Derm. Clin. - 1989. – Vol. 7. – P. 219-225.
- 161.** Silveira F., Nucci M. Emergence of black moulds in fungal disease: epidemiology and therapy // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 14. – P. 679-684.
- 162.** Sudduth E.J., Crumbley A.J., Farrar W.E. Phaeohyphomycosis due to *Exophiala* species: clinical spectrum of disease in humans // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 15. – P.

639-644.

163. Padhye A.A., Davis M.S. Baer D, et al. Phaeohyphomycosis caused by *Phaeoacremonium inflatipes* // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36. – P. 2763-2765.

164. Fader R.C., McGinnis M.R. Infections caused by dematiaceous fungi: Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 1988. – Vol.2. – P. 925–938.

165. Mesa A., Henao J., Gil M., Durango G. Phaeohyphomycosis in kidney transplant patients // Clinical Transplantation. – 1999. - Vol. 13, Issue 3 – P. 273–276.

166. Kiran Kumar K., Kaveri Kallekeri. Phaeohyphomycosis // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 556-558.

167. Mishra D., Singal M., Rodha M.S., Subramanian A.J. Subcutaneous phaeohyphomycosis of foot in an immunocompetent host // A. J. Lab. Physicians. – 2011. – Vol.3, N 2. – P. 122-124.

168. Revankar S.G. Phaeohyphomycosis // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2006. – Vol. 20. – P. 609-620.

169. Al-Abdely H., Alkhunaizi A., Al-Tawfiq J. et al. Successful therapy of cerebral phaeohyphomycosis due to *Ramichloridium mackenziei* with new triazole, posaconazole // Med. Mycol. – 2005. – Vol. 43. - P. 91-95.

170. Ribes J.A., Vanover-Sams C.L., Baker D.J. Zygomycetes in human disease // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – Vol.13. – P. 236-301.

171. Bittencourt A.L., Serra G., Sadigursky M., et al. Subcutaneous zygomycosis caused by *Basidiobolus haptosporus*: presentation of a case mimicking Burkitt's lymphoma // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1982. – Vol. 31. – P. 370-373.

172. Costa A.R., Porto E., Pegas J.R.P., et al. Rhinofacial zygomycosis caused by *Conidiobolus coronatus*. A case report // Mycopathologia. – 1991. – Vol. 115. – P. 1-8.

173. Costa A.R., Porto E., Tayah M., et al. Subcutaneous mucormycosis caused by *Mucor hiemalis* Wehmer f. luteus

(Linnemann) // *Mycoses*. – 1990. – Vol. 33. – P. 241-246.

174. Vianna L.M., de Lacerda M.V., de Moraes M.A. Case report of subcutaneous entomophthoromycosis with retroperitoneal invasion // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2005. – Vol. 38. – P. 348-350.

175. Prabhu R.M., Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2004. – Vol. 10. – P. 31–47.

176. Taborda P.R., Taborda V.A., McGinnis M.R. *Lacazia loboi* gen. nov. comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 2031-2033.

177. Elsayed S., Kuhn S.M., Barber D., et al. Human case of lobomycosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 715-718.

178. Rodriguez-Toro G. Lobomycosis // *Int. J. Dermatol.* – 1993. – Vol. 32. – P. 324-332.

179. Paniz-Mondolfi A.E., Reyes J.O., Davila J.L. Lobomycosis in Venezuela // *Int. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 180-185.

180. Talhari C., Oliveira C.B., de Souza Santos M.N., Ferreira L.C., Talhari S. Disseminated lobomycosis // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 47. – P. 582-583.

181. Xavier M.B., Ferreira M.M.R., Quaresma J.A.S., de Brito A.C. HIV and lacaziosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12. – P. 526-527.

182. Jaroszewski D.E., Halabi W.J., Blair J.E., et al. Surgery for pulmonary coccidioidomycosis: a 10-year experience // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, N 6. – P. 1765-1772.

183. Kauffman C.A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – Vol. 20. – P. 115-132.

184. Chadi A.H., Kenneth S.K., Lawrence J.W. Endemic mycoses: Overlooked causes of community acquired pneumonia // *Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 106, Issue 6. – P. 769–776.

- 185.** Kim M.M., Blair J.E., Carey E.J., et al. Coccidioidal pneumonia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 397–401.
- 186.** Chu J.H., Feudtner C., Heydon K., et al. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 822–825.
- 187.** Rodríguez-Cerdeira^a C., Arenas^b R., Moreno-Coutiño^b G., Vásquez^b E., Fernández^b R., Chang^c P. Review Systemic Fungal Infections in Patients with human immunodeficiency virus Micosis sistémicas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida // *Actas Dermosifiliogr.* – 2014. - Vol. 105. – P. 5-17.
- 188.** Ruhnke M. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: prophylaxis and treatment // *Drugs.* – 2004. - Vol. 64. – P. 1163-1180.
- 189.** Haddad N.E., Powderly W.G. The changing face of mycoses in patients with HIV/AIDS // *AIDS Read.* – 2001. – Vol. 11. – P. 365-368.
- 190.** Mitchell T.G. *Fungal Pathogens of Humans.* - North Carolina, USA: Duke University Medical Center Published online: January 2016 DOI: 10.1002/9780470015902.a0000359.pub2.
- 191.** Bradsher R.W., Chapman S.W., Pappas P.G. Blastomycosis // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 21–40.
- 192.** Baumgardner D.J., Steber D., Glazier R., Paretsky D.P., Egan G., Baumgardner A.M., Prigge D. Geographic information system analysis of blastomycosis in northern Wisconsin, USA: waterways and soil // *Med. Mycol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 117–125.
- 193.** Cano M.V., Ponce-de-Leon G.F., Tippen S., Lindsley M.D., Warwick M., Hajjeh R.A. Blastomycosis in Missouri: epidemiology and risk factors for endemic disease // *Epidemiol. Infect.* – 2003. – Vol. 131, N 2. – P. 907–914.
- 194.** Chapman S.W., Dismukes W.E., Proia L.A., Bradsher R.W., Pappas P.G., et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 46. – P.

1801–1812.

195. Rodríguez-Mena A., Mayorga J., Solís-Ledesma G., Barba-Gómez J. Blastomycosis: report of an imported case in Mexico, with only cutaneous lesions // *Rev. Iberoam. Micol.* – 2010. – Vol. 27. – P. 210-212.

196. Low C.Y., Rotstein C. Emerging fungal infections in immunocompromised patients // *Med. Rep.* – 2011. – Vol. 3. – P. 14.

197. Ortega-Loayza A.G., Nguyen T. Cutaneous blastomycosis: a clue to a systemic disease // *An. Bras. Dermatol.* – 2013. – Vol.88, N 2.

198. Kralt D., Light B., Cheang M., MacNair T., Wiebe L., et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with pulmonary blastomycosis // *Mycopathologia* – 2009. – Vol. 167. – P. 115–124.

199. Hage C.A., Knox K.S., Wheat L.J. Endemic mycoses: Overlooked causes of community acquired pneumonia // *Respiratory Medicine.* – 2009. – Vol. 106. – P. 769–776.

200. Bariola J.R., Perry P., Pappas P.G., et al. Blastomycosis of the central nervous system: a multicenter review of diagnosis and treatment in the modern era // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50. – P. 797–804.

201. Smith J.A., Kauffman C.A. Blastomycosis // *Proceedings of the American Thoracic Society.* – 2010. – Vol. 7, N 3. – P. 173-180.

202. Bagagli E., Theodoro R.C., Bosco S.M., McEwen J.G. *Paracoccidioides brasiliensis*: phylogenetic and ecological aspects // *Mycopathologia.* – 2008. – Vol. 165. – P. 197-207.

203. Theodoro R.C., Teixeira Mde M., Felipe M.S., Paduan Kdos S., Ribolla P.M., San-Blas G., et al. Genus *Paracoccidioides*: species recognition and biogeographic aspects // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. 376-394.

204. Marques-da-Silva S.H., Rodrigues A.M., de Hoog G.S., Silveira-Gomes F., Camargo Z.P. Occurrence of *Paracoccidioides*

lutzii in the Amazon region: description of two cases // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2012. – Vol. 87. – P. 710–714.

205. Bellissimo-Rodrigues F., Machado A.A., Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-case series from a hyper-endemic area on the Southeast of Brazil // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2011. – Vol. 85. – P. 546–550.

206. Morejón K.M.L., Machado A.A., Martinez R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case control study // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – Vol. 80. – P. 359–366.

207. Marques S.A., Cortez D.B., Lastória J.C., Camargo R.M.P., Marques M.E.A. Paracoccidioidomycosis: frequency, morphology and pathogenesis of tegumentary lesions // *An. Bras. Dermatol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 411–417.

208. Laniado-Laborín R. Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional // *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* – 2006. - Vol. 19. – P. 301-308.

209. Hector R., Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis - a fungal disease of the Americas // *PLoS Med.* – 2005. – Vol. 2. – P. 15-18.

210. Hector R.F., Rutherford G.W., Tsang C.A., Erhart L.M., McCotter O., Anderson S.M., Komatsu K., Tabnak F., Vugia D.J., Yang Y., et al. The public health impact of coccidioidomycosis in Arizona and California // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2011. – Vol. 8. – P. 1150–1173.

211. Pappagianis D. Epidemiology of coccidioidomycosis // *Curr. Topics. Med. Mycol.* – 1988. – Vol. 2. – P. 199–238.

212. Kirkland T.N., Fierer J. Coccidioidomycosis: A reemerging infectious disease // *Emerg. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 3. – P. 192–199.

213. Negroni R. Historical evolution of some clinical and epidemiological knowledge of coccidioidomycosis in the Americas Argent // *Microbiol.* – 2008. - Vol. 40. – P. 246-256.

- 214.** Chiller T.M., Galgiani J.N., Stevens D.A. Coccidioidomycosis // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 41-57.
- 215.** Galgiani J.N., Ampel N.M., Blair J.E., Catanzaro A., Johnson R.H., Stevens D.A., Williams P.L. Coccidioidomycosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41. – P. 1217–1223.
- 216.** Garber G. An overview of fungal infections // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61, Suppl 1. – P. 1-12.
- 217.** Crum N.F., Lederman E.R., Stafford C.M., Parrish J.S., Wallace M.R. Coccidiomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies // *Medicine.* - 2004. – Vol. 83. – P. 149-175.
- 218.** Wheat L.J., Kauffman C.A. Histoplasmosis // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* – 2003. - Vol. 17. – P. 1-19.
- 219.** Gascón J., Torres J.M., Jiménez M., Mejias T., Triviño L., Gobbi F. Histoplasmosis infection in Spanish travelers to Latin America // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2005. – Vol. 24. – P. 839–841.
- 220.** Assi M., Martin S., Wheat L.J., et al. Histoplasmosis after solid organ transplant // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 57, N 11. – P. 1542-1549.
- 221.** Ferreres J.R., Juglà A., Moreno A., Peyrí J. Classic disseminated histoplasmosis with cutaneous involvement // *Acas. Dermosifiliogr.* – 2007. – Vol. 98. - P. 374-375.
- 222.** Hammerman K.J., Powell K.E., Tosh F.E. The incidence of hospitalized cases of systemic mycotic infections // *Sabouraudia.* – 1974. – Vol.12, N 1. – P. 33-45.
- 223.** McKinsey D.S., McKinsey J.P. Pulmonary histoplasmosis // *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* – 2011. – Vol.32, N 6. – P. 735-744.
- 224.** Bonifaz A., Chang P., Moreno K., Fernández-Fernández V., Montes de Oca G., Araiza J. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2009. - Vol. 34. – P. 481-486.

- 225.** Reyes-Corcho A., Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte *Enferm // Infecc. Microbiol. Clin.* – 2010. – Vol. 28. – P. 110-121.
- 226.** Curtis L. Better hospital nutrition needed to reduce morbidity and mortality from fungal infections // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, N 12. – P. 2428-2429.
- 227.** Moore D., Robson G.D., Trinci A.P.J. 21st Century Guidebook to Fungi. - Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2011.
- 228.** Brown G.D., Denning D.W., Levitz S.M. Tackling human fungal infections // *Science.* – 2012. – Vol. 11. – P. 647.
- 229.** Badiee P., Alborzi A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients // *Exp. Clin. Transplant.* – 2011. – Vol. 9, N 6. – P. 355-362.
- 230.** Kaur S., Singh S. Biofilm formation by *Aspergillus fumigatus* // *Med. Mycol.* – 2014. – Vol. 52, N 1. – P. 2-9.
- 231.** Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2014. – Vol. 10. – P. 95-105.
- 232.** Tacke D., Koehler P., Markiefka B., et al. Our 2014 approach to mucormycosis // *Mycoses.* – 2014. – Vol. 57, N 9. – P. 519-524.
- 233.** Lockhart S.R., Iqbal N., Cleveland A.A., et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011 // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2012. – Vol. 50. – P. 3435-3442.
- 234.** Zilberberg M.D., Shorr A.F., Kollef M.H. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005 // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 29, N 10. – P. 978-980.
- 235.** Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive

candidiasis // Ther. Clin. Risk. Manag. – 2014. - Vol. 10. – P. 95-105.

236. Kauffman C. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. In: UpToDate, Kieren M., Thorner A., (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2012a.

237. Kauffman C. Overview of Candida infections. In: UpToDate, Kieren M., Thorner A., (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2012b.

238. Majid Zarrin, Ali Zarei Mahmoudabadi. Invasive candidiasis; a review article // Jundishapur Journal of Microbiology. – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 1-6.

239. Emiroglu M. Micafungin use in children // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2011. – Vol. 9. – P. 821-834.

240. Kumamoto C.A. Inflammation and gastrointestinal Candida colonization // Curr. Opin. Microbiol. – 2011. – Vol. 14, N 4. – P. 386-391.

241. Schulze J., Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents // Dtsch. Arztebl. Int. – 2009. – Vol. 106, N 51-52. – P. 837-842.

242. Zlatkina A.R. Intestinal candidiasis: modern therapeutic tactics // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 6. – P. 15-18.

243. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. Guidelines for treatment of candidiasis // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 161-189.

244. Odds F.C. Pathogenic fungi in the 21st century // Trends in Microbiology. – 2000. - Vol. 8. – P. 200-201.

245. Morgan J., Meltzer M.I., Plikaytis B.D., et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance // Infection control and hospital epidemiology. – 2005. – Vol. 26. – P. 540-547.

246. Puig-Asensio M., Padilla B., Garnacho-Montero J., Zaragoza O., Aguado J.M., Zaragoza R., Montejo M., Muñoz P., Ruiz-Camps I., Cuenca-Estrella M., Almirante B. Epidemiology

and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2014. – Vol. 20. – P. 245-254.

247. Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A.R., Levitz S., Netea M., White T. Human fungal infections: the hidden killers // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 165.

248. Zordan R.E., Miller M.G., Galgoczy D.J., Tuch B.B., Johnson A.D. Interlocking transcriptional feedback loops control white-opaque switching in *Candida albicans* // *PLoS Biology.* - 2007. – Vol. 5. – P. 256.

249. Whiteway M., Oberholzer U. *Candida* morphogenesis and host-pathogen interactions // *Current Opinion in Microbiology.* - 2004. – Vol. 7. – P. 350-357.

250. Goldenberg S., Price N. Opportunistic fungal lung infections // *Medicine.* – 2008. – Vol. 36. – P. 295–299.

251. Baddley J.W., Stroud T.P., Salzman D., Pappas P.G. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1319-1324.

252. Patterson T.F., Kirkpatrick W.R., White M., et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus* Study // *Group. Medicine (Baltimore).* - 2000. – Vol. 79. – P. 250-260.

253. Perfect J.R., Cox G.M., Lee J.Y., et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. Mycoses Study Group // *Clin. Infect. Dis.* –2001. – Vol. 33. – P. 1824-1833.

254. Latge J.P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1999. – Vol. 12. – P. 310–350.

255. Nucci M., Marr K.A Emerging fungal diseases // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, N 4. – P. 521-526.

256. Steinbach W.J., Stevens D.A., Denning D.W., Moss R.B. Advances against aspergillosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37, Suppl 3. - P. 155-156.

- 257.** Vanden Bossche H, Mackenzie D.W.R., Cauwenbergh G. *Aspergillus* and aspergillosis. - New York: Plenum Press, 1988.
- 258.** McNeil M.M., Nash S.L., Hajjeh R.A., Phelan M.A., et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997 // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol 33. – P. 641–647.
- 259.** Benson C., Kaplan J.E., Masur H., Pau A., Holmes K. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40, Suppl 3. – P. 131-235.
- 260.** Baddley J.W., Park B., Marr K.A., et al. Factors influencing mortality in transplant recipients with invasive aspergillosis [abstract 673]. Alexandria, VA. Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Boston), 2004. – P. 174.
- 261.** Marr K.A., Carter R.A., Crippa F., Wald A., Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P. 909-917.
- 262.** Guinea J., Torres-Narbona M., Gijón P., Muñoz P., Pozo F., Peláez T., de Miguel J., Bouza E. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol. 16, N 7. – P. 870-877.
- 263.** Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of ABPA in adults with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis // *Med. Mycol.* – 2013. – Vol. 51. – P. 361-370.
- 264.** Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to tuberculosis // *Bull. WHO.* - 2011. – Vol. 89. - P. 864-872.
- 265.** Smith N., Denning D.W. Underlying pulmonary disease

frequency in patients with chronic pulmonary aspergillosis // Eur. Resp. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 865-872.

266. Zmeili O.S., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical update // QJM. – 2007. – Vol. 100. – P. 317–334.

267. Nam H.S., Jeon K., Um S.W., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Kwon O.J., Koh W.J. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A review of 43 cases // Int. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol.14. – P. 479–482.

268. Mori T., Ebe T., Isonuma H., Matsumura M., Takahashi M., Kohara T., Miyazaki T., Igari J., Oguri T. Aspergilloma: comparison of treatment methods and prognoses // J. Infect. Chemother. – 2000. – Vol. 6. – P. 233–239.

269. Chan M., Lye D., Win M.K., et al. Clinical and microbiological characteristics of cryptococcosis in Singapore: predominance of *Cryptococcus neoformans* compared with *Cryptococcus gattii* // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 26. – P. 110-115.

270. Harris J.R., Lockhart S.R., Debess E., Marsden-Haug N., Goldoft M., Wohrle R., Lee S., Smelser C., Park B., Chiller T. *Cryptococcus gattii* in the United States: Clinical aspects of infection with an emerging pathogen // Clin. Infect. Dis. – 2011. - Vol. 53. – P. 1188–1195.

271. Zaragoza O., Rodrigues M.L., de Jesus M., Frases S., Dadachova E., Casadevall A. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* // Adv. Appl. Microbiol. – 2009. - Vol. 68. – P. 133-216.

272. Litvinsteva A.P., Kestenbaum L., Vilgalys R., Mitchell T.G. Comparative analysis of environmental and clinical populations of *Cryptococcus neoformans* // J. Clin. Microbiol. – 2005. - Vol. 43. – P. 556-564.

273. Jenney A., Pandithage K., Fisher D.A., Currier B.J. *Cryptococcus infection* in tropical Australia // J. Clin. Microbiol. – 2004. - Vol. 42. – P. 3865-3868.

- 274.** Perfect J.R. *Cryptococcus neoformans*. In Mandell: Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2005. – P. 2997-3012.
- 275.** Friedman G.D., Jeffrey Fessel W., Udaltsova N.V., Hurley L.B. Cryptococcosis: the 1981- 2000 epidemic // *Mycoses*. – 2005. – Vol. 48, N 2. – P. 122-125.
- 276.** Heitman J., Kozel T., Kwon-Chung K.J., Perfect J.R. *Cryptococcus neoformans*: from Human pathogen to Model Yeast // *American Society of Microbiology*. – 2011. – Vol.1. – P. 620-646.
- 277.** Byrnes E.J., Li W., Lewit Y., Ma H., Voelz K., Ren P., Carter D.A., Chaturvedi V., Bildfell R.J., May R.C., Heitman J. Emergence and pathogenicity of highly virulent *Cryptococcus gattii* genotypes in the northwest United States // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6.
- 278.** Chayakulkeeree M., Perfect J.R. Cryptococcosis // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 203. – P. 507-544.
- 279.** Bicanic T., Muzoora C., Brouwer A.E. et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49. – P. 702-709.
- 280.** Park B.J., Wannemuehler K.A., Marston B.J., Govender N., Pappas P.G., Chiller T.M. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23, N 4. – P. 525-530.
- 281.** Pfaller M.A., Pappas P.G., Wingard J.R. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. 3–14.
- 282.** Rippon J.W. Zygomycosis. In: Wonsiewicz M, ed. *Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. 3rd ed. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. – P. 681-713.

- 283.** Eucker J., Sezer O., Graf B., Possinger K. Mucormycoses // *Mycoses*. – 2001. - Vol. 44, N 7-8. – P. 253–260.
- 284.** Kontoyiannis D.P., Wessel V.C., Bodey G.P., et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30, N 6. – P. 851-856.
- 285.** Petrikkos G., Skiada A., Sambatakou H., et al. Mucormycosis: ten-year experience at a tertiary-care center in Greece // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 22, N 12. – P. 753-756.
- 286.** Greenberg R.N., Scott L.J., Vaughn H.H., et al. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 17, N 6. – P. 517-525.
- 287.** Ibrahim A.S., Edwards J.E., Filler S.G. Zygomycosis. In: Dismukes W.E., Pappas P.G., Sobel J.D., eds. *Clinical Mycology*. First ed. New York: Oxford University Press, 2003. – P. 241-251.
- 288.** Kauffman C.A. Zygomycosis: reemergence of an old pathogen // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39, N 4. – P. 588-590.
- 289.** Rees J.R., Pinner R.W., Hajjeh R.A., Brandt M.E., Reingold A.L. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – P. 1138-1147.
- 290.** Bitar D., Morizot G., Van Cauteren D., Dannaoui E., Lanternier F., Lortholary O., Dromer F. Estimating the burden of mucormycosis infections in France (2005-2007) through a capture-recapture method on laboratory and administrative data // *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. – 2012. – Vol. 60. – P. 383-387.
- 291.** Chakrabarti A., Sood P., Denning D.W. Estimating fungal infection burden in India using computational models: Mucormycosis burden as a case study. 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID, 23rd), Berlin, 2013. – P. 1044.
- 292.** Nucci M., Anaissie E. Emerging fungi // *Infect. Dis. Clin.*

North. Am. – 2006. – Vol. 20. – P. 563–579.

293. Dignani M.C., Anaissie E. Human fusariosis // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – Vol.10. – P. 67–75.

294. Nucci M., Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol.35. – P. 909–920.

295. Nucci M., Varon A.G., Garnica M., Akiti T., Barreiros G., Trope B.M., Nouér S.A. Increased Incidence of Invasive Fusariosis with Cutaneous Portal of Entry, Brazil // Emerg. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 19, N 10. – P. 1567–1571.

296. Nucci M., Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 20. – P. 695–704.

297. Nucci M., Anaissie E.J., Queiroz-Telles F., Martins C.A., Trabasso P., Solza C., et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection // Cancer. – 2003. - Vol. 98. – P. 315–319.

298. De Pinho D.B., Fernandes D.D., Barreiros M.G.C., Quintella L.P., Tavares Sodr e C., Ramos-E-Silva M. Disseminated Fusariosis in a Bone Marrow Transplant Patient // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2012. – Vol. 5, N 12. – P. 40–42.

299. Schwartz K.L., Sheffield H., Richardson S.E., Sung L., Morris S. K. Invasive Fusariosis: A Single Pediatric Center 15-Year Experience // J. Ped. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 4, N 2. – P. 163-170.

300. Latenser B.A. *Fusarium* infections in burn patients: a case report and review of the literature // J. Burn. Care. Rehabil. – 2003. – Vol. 24. – P. 285-288.

301. Sandberga Y., Marian C. Clahsen-van Groningenb, Ammatunaa E. Disseminated fusariosis // International Journal of Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 30. – P. 154–155.

302. Nucci M., Marr K.A., Queiroz-Telles F., Martins C.A.,

Trabasso P., Costa S., et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients // Clin. Infect. Dis. - 2004. – Vol.38. – P. 1237–1242.

303. Pagano L., Caira M., Candoni A., Offidani M., Fianchi L., Martino B., et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 1068–1075.

304. Espinel-Ingroff A. History of medical mycology in the United States // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 9. – P. 235.

305. 305 Gilchrist T.C. Protozoan dermatitidis // J. Cutaneous. Dis. – 1894. – Vol. 12. – P. 496.

306. Mercurio M.G., Elewski B.E. Therapy of sporotrichosis // Semin. Dermatol. – 1993. – Vol. 12. – P. 285-289.

307. Sheehan D.J., Hitchcock C.A. Sibley C.M. Current and emerging azole antifungal agents // Clin. Microbiol. Rev. – 1999. – Vol. 12. – P. 40-79.

308. Oxford A.E., Raistrick H., Simonart P. Studies on the biochemistry of microorganisms 60. Griseofulvin, C₁₇H₁₇O₆Cl, a metabolic product of *Penicillium griseofulvum* Dierckx // Biochem. J. – 1939. – Vol. 33. – P. 240-248.

309. Woolley D.W. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines // J. Biol. Chem. – 1944. – Vol. 152. – P. 225-232.

310. Elson W.O. The antibacterial and fungistatic properties of propamidine // J. Infect. Dis. – 1945. – Vol. 7. – P.193-197.

311. Hazen E.L., Brown R. Two antifungal agents produced by a soil actinomycetes // Science. – 1950. - Vol. 112. – P. 423.

312. Hazen E.L., Brown R. Fungicidin, antibiotic produced by soil actinomycetes // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1951. – Vol. 76. – P. 93-97.

313. Schoenbach E.B., Miller J.M., Ginsberg M., Long P.H. Systemic blastomycosis treated with stilbamidine // JAMA. – 1951. – Vol. 146. – P. 1317-1318.

- 314.** Snapper I., McVay L.V. The treatment of North American blastomycosis with 2-hydroxystilbamidine // *Am. J. Med.* – 1953. – Vol. 15. – P. 603-623.
- 315.** Gold W.H., Stout A., Pagano J.F., Donovan R. Amphotericin A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. I. In vitro studies of A // *Antibiot. Annu.* - 1955-1956. – Vol. 3. – P. 579-586.
- 316.** Harrell E.R., Curtis A.C. The treatment of North American blastomycosis with amphotericin B // *Arch. Dermatol.* – 1957. – Vol. 76. – P. 561-568.
- 317.** Sawyer P.R., Brogden R.N., Pinder R.M., et al. Clotrimazole // *Drugs.* - 1975. Vol. 9. – P. 424-447.
- 318.** Heel R.C., Brogden R.N., Pakes G.E., et al. Miconazole: a preliminary review of its therapeutic efficacy in systemic fungal infections // *Drugs.* – 1980. – Vol. 19. – P. 7-30.
- 319.** Burgess M.A., Bodey G.P. Clotrimazole (Bay b 5097): in vitro and clinical pharmacological studies // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1972. – Vol. 2. – P. 423-426.
- 320.** Fainstein V., Bodey G.P. Cardiorespiratory toxicity due to miconazole // *Ann. Intern. Med.* – 1980. – Vol. 93. – P. 432-433.
- 321.** Espinel-Ingroff A, Shadomy S, Gebhart RJ. In vitro studies with R 51211 (itraconazole) // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1984. - Vol. 26. – P. 5-9.
- 322.** Gubbins P.O., Anaissie E.J. Antifungal therapy. Historical perspective on the development of antifungal drugs. In: *Clinical Mycology (Second Edition)*, 2009. – P. 161–195.
- 323.** http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_250.htm
- 324.** <http://www.antibiotic.ru/ab/fungi.shtml>
- 325.** Georgopapadakou N.H., Walsh T.J. Human mycoses: drugs and targets for emerging pathogens // *Science.* -1994. – Vol. 264. – P. 371-373.
- 326.** Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жари-

ков А.Ю, Талалаева О.С. Лекции по фармакологии. - Барнаул: Спектр, 2014. - 301 с.

327. Харкевич Д.А. Фармакология: Учеб. для вузов. 7-е изд., перераб. и доп. - Москва : Геотар-Мед, 2003. - 728 с.

328. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты // Проблемы медицинской микологии. - 2001. - Т.3, № 2. - С.6-14.

329. Andriole V.N. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents // J. Antimicrob. Chemother. - 1999. - Vol. 44. N 2. - P. 151-162.

330. Vanden Bossche H., Marichal P., Odds F. Molecular mechanisms of drug resistance in fungi // Trends Microbiol. - 1994. - Vol. 2. - P. 393-400.

331. Monk B.C., Goffeau A. Outwitting multidrug resistance to antifungals // Science. - 2008. - Vol. 321. - P. 367-369.

332. Kanafani Z.A., Perfect J.R. Antimicrobial resistance: Resistance to antifungal agents: Mechanisms and clinical impact // Clin. Infect. Dis. - 2008. - Vol. 46. - P. 120-128.

333. Ghannoum M.A., Rice L.B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance // Clin. Microbiol. Rev. - 1999. - Vol. 12. - P. 501-517.

334. Hamilton-Miller J.M.T. Non-emergence of polyene-resistant yeasts: an hypothesis // Microbios. - 1974. - Vol. 10A. - P. 91-95.

335. Czeizel A.E., Kazy Z., Vargha P. A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy // Reproductive Toxicology. - 2003. - Vol. 17. - P. 387-391.

336. Levinskas G.J., Ribelin W.E., Shaffer C.B. Acute and chronic toxicity of pimaricin // Toxicol. and Appl. Pharmacol. - 1966. - Vol. 8. - P. 97-109.

337. Raab P.W. Natamycin (Pimaricin). Its properties and possibilities in medicine. - Stuttgart: Georg Thieme Publishers,

1973. - 134 p.

338. Warn P.A., Sharp A., Guinea J., Denning D.W. Effect of hypoxic conditions on in vitro susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole and micafungin against *Asperigillus* and *Candida* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2004. - Vol. 53, N 5. – P. 743–749.

339. Kotler-Brajtburg J., Medoff G., Kobayashi G.S. et al. Classification of polyene antibiotics according to chemical structure and biological effects // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1979. – Vol. 15, N 5. - P. 716-722.

340. Hamilton-Miller J.M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics // *Bacteriol. Rev.* – 1973. – Vol. 37, N 3. – P. 166-196.

341. Bolard J. How do the polyene macrolide antibiotics affect the cellular membrane properties? // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1986. – Vol. 864. – P. 257-304.

342. Aizawa S., Shibuya M., Shirato S. Resistaphylin, a new antibiotic. I. Production, isolation and properties // *J. Antibiot.* – 1971. – Vol. 24. – P. 393-396.

343. Coronelli C., Pasqualucci R.C., Thiemann J.E., Tamoni G. Mycotrienin, a new polyene antibiotic isolated from *Streptomyces* // *J. Antibiot.* – 1967. – Vol. 20A. – P. 329-333.

344. Neseman G., Prave P., Sukatsch D., Vertesy L. Ein Polyen-Antibiotikum aus Bakterien // *Naturwissenschaften.* – 1972. – Vol. 59. – P. 81-82.

345. Vertesy L. Proticin, a new phosphorus-containing antibiotic. II. Characterization and chemical studies // *J. Antibiot.* – 1972. – Vol. 25. – P. 4-10.

346. Arishima M., Sakamoto J. Cryptocidin, an antibiotic substance. Japanese Patent, 1960. 13897 (60).

347. Kuroya M. Antibiotic substance, flavacid. Japanese Patent, 1954. 8547 (54).

348. Narasimhachari N., Swami M.B. Dermostatin: a revised

- hexaene structure // *J. Antibiot.* – 1970. – Vol. 23. – P. 566- 574.
- 349.** Sakamoto J.M.J. Etude sur antibiotique antifongique. II. La cryptocidine, un nouvel antibiotique produit par les *Streptomyces* // *J. Antibiot.* – 1959. – Vol. 12A. – P. 21-23.
- 350.** Takahashi I. A new antifungal substance, flavacid // *J. Antibiot.* – 1953. – Vol. 6A. – P. 117-121.
- 351.** Thirumalachar M.J., Menon S.K. Dermostatin. A new antifungal agent. I. Microbiological studies // *Hindustan Antibiot. Bull.* – 1962. – Vol. 4. – P. 106-108.
- 352.** Akins R.A. An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans* // *Medical Mycology.* – 2005. - Vol. 43, N 4. – P. 285–318.
- 353.** Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2002. - Vol. 49, Suppl. 1. – P. 7–10.
- 354.** Woolley D.W. Some new aspects of the relationship of chemical structure to biological activity // *Science.* – 1944. - Vol. 100. – P. 579–583.
- 355.** McGinnis M., Rinaldi M.G. Antifungal drugs: mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids. In: *Antibiotics in laboratory medicine.* Ed Lorian V. – Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1996. – P.176–211.
- 356.** Medoff G., Comfort M., Kobayashi G.S. Synergistic action of amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeast-like organisms // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1971. – Vol. 138. – P. 571-574.
- 357.** Lemke A., Kiderlen A.F., Kayser O. Amphotericin B // *Applied Microbiology and Biotechnology.* – 2005. - Vol. 68, N 2. – P. 151–162.
- 358.** Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi // *Revista Iberoamericana de Micologia.* – 2008. - Vol. 25, N 2. – P. 101–106.

- 359.** Baginski M., Resat H., McCammon J.A. Molecular properties of amphotericin B membrane channel: a molecular dynamics simulation // *Molecular Pharmacology*. – 1997. - Vol. 52, N 4. – P. 560–570.
- 360.** Milhaud J., Ponsinet V., Takashi M., Michels B. Interactions of the drug amphotericin B with phospholipid membranes containing or not ergosterol: new insight into the role of ergosterol // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2002. - Vol. 1558, N 2. – P. 95–108.
- 361.** Paquet M.J., Fournier I., Barwicz J., Tancrede P., Auger M. The effects of amphotericin B on pure and ergosterol- or cholesterol-containing dipalmitoylphosphatidylcholine bilayers as viewed by ²H NMR // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 2002. - Vol. 119, N 1-2. – P. 1–11.
- 362.** Ghannoum M.A, Rice L.B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1999. - Vol. 12, N 4. – P. 501–517.
- 363.** Carrillo-Muñoz A.J., Giusiano G., Ezkurra P.A., Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells // *Revista Espanola de Quimioterapia*. – 2006. - Vol. 19, N 2. – P. 130–139.
- 364.** Warn P.A., Sharp A., Guinea J., Denning D.W. Effect of hypoxic conditions on in vitro susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole and micafungin against *Aspergillus* and *Candida* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2004. - Vol. 53, N 5. – P. 743–749.
- 365.** Zotchev S.B. Polyene macrolide antibiotics and their applications in human therapy // *Current Medicinal Chemistry*. – 2003. - Vol. 10, N 3. – P. 211–223.
- 366.** Cevher E., Sensoy D., Taha M.A.M., Araman A. Effect of thiolated polymers to textural and mucoadhesive properties of vaginal gel Formulations prepared with polycarbophil and chitosan AAPS // *Pharm. Sci. Tech*. – 2008. - Vol. 9, N 3. – P. 953–965.
- 367.** Barrett J.P., Vardulaki K.A., Conlon C. et al. A systematic

review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations // *Clinical Therapeutics*. – 2003. - Vol. 25, N 5. – P. 1295–1320.

368. Gonzalez C.E., Giri N., Shetty D. et al. Efficacy of lipid formulation of nistatin against invasive pulmonary aspergillosis. In: *Proceedings and Abstracts of the 36th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy*. - Washington: American Society for Microbiology, 1996. - Abstr. B54. - P.31.

369. Karger S. Overview of SPA-S-843 in vitro activity against filamentous fungi // *Chemotherapy*. - 2000. - Vol. 46. - P. 28-35.

370. Sadanov A.K., Trenochnikova L.P., Balgimbayeva A.S., Vaimakhanova B.B. Physicochemical and biological properties of the antifungal polyene antibiotic roseofungin // *Материалы 6–го Конгресса Европейских микробиологов (FEMS)*. - г. Маатрикс (Голландия). - 2015. – 7-11 июля. – С.219.

371. Вайнштейн В.А., Аравийский Р.А., Сапожникова С.М., Аптер Ю.М. Местная лекарственная форма на основе антибиотика розеофунгина // *Материалы III Всесоюзного семинара «Актуальные направления в технологии получения антибиотиков и других биологически активных соединений микробного происхождения*. – Степногорск. – 1991. – С. 7.

372. Duschinsky R., Pleven E., Oberhansli W. Synthesis of 5-fluoropyrimidine metabolites // *Acta-Unio Internationalis Contra Cancrum*. – 1960. - Vol. 16. – P. 599–604.

373. Grunberg E., Titsworth E., Bennett M. Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1963. - Vol. 161. – P. 566–568.

374. Tassel D., Madoff M.A. Treatment of Candida sepsis and Cryptococcus meningitis with 5-fluorocytosine. A new antifungal agent // *Journal of the American Medical Association*. – 1968. - Vol. 206, N 4. – P. 830–832.

375. Stiller R.L., Bennett J.E., Scholer H.J. Correlation of in vitro susceptibility test results with in vivo response: flucytosine therapy in a systemic candidiasis model // *The Journal of Infectious*

Diseases. – 1983. - Vol. 147, N 6. – P. 1070–1077.

376. Daneshmend T.K., Warnock D.W. Clinical pharmacokinetics of systemic antifungal drugs // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1983. - Vol. 8, N 1. – P. 17–42.

377. Vermes A., Guchelaar H.J., Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2000. - Vol. 46, N 2. – P. 171–179.

378. Stamm A.M., Diasio R.B., Dismukes W.E. et al. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis // *American Journal of Medicine*. – 1987. - Vol. 83, N 2. – P. 236–242.

379. Francis P., Walsh T.J. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy // *Clinical Infectious Diseases*. – 1992. - Vol. 15, N 6. - P. 1003–1018.

380. Kauffman C.A., Frame P.T. Bone marrow toxicity associated with 5 fluorocytosine therapy // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1977. - Vol. 11, N 2. – P. 244–247.

381. Polak A., Scholer H.J. Mode of action of 5 fluorocytosine and mechanisms of resistance // *Chemotherapy*. – 1975. - Vol. 21, N 3-4. – P. 113–130.

382. Diasio R., Lakings D., Bennett J. Evidence for conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil in humans: possible factor in 5-fluorocytosine clinical toxicity // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1978. - Vol. 14, N 6. – P. 903–908.

383. Williams K.M., Duffield A.M., Christopher R.K., Finlayson P.J. Identification of minor metabolites of 5-fluorocytosine in man by chemical ionization gas chromatography mass spectrometry // *Biomedical Mass Spectrometry*. – 1981. - Vol. 8, N 4. – P. 179–182.

384. Harris B.E., Manning B.W., Federle T.W., Diasio R.B. Conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil by human

intestinal microflora // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1986. - Vol. 29, N 1. – P. 44–48.

385. Benson J.M., Nahata M.C. Clinical use of systemic antifungal agents // *Clinical Pharmacy*. – 1988. - Vol. 7, N 6. – P. 424–438.

386. Bennett J.E., Dismukes W.E., Duma R.J. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis // *New England Journal of Medicine*. – 1979. - Vol. 301, N 3. – P. 126–131.

387. Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1998. - Vol. 73, N 12. – P. 1205–1225.

388. Hospenthal D.R., Bennett J.E. Flucytosine monotherapy for cryptococcosis // *Clinical Infectious Diseases*. – 1998. - Vol. 27, N 2. – P. 260–264.

389. Polak A., Grenson M. Evidence for a common transport system for cytosine, adenine and hypoxanthine in *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans* // *European Journal of Biochemistry*. – 1973. - Vol. 32, N 2. – P. 276–282.

390. Waldorf A.R., Polak A. Mechanisms of action of 5-fluorocytosine // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1983. - Vol. 23, N 1. – P. 79–85.

391. Bennett J.E. Antifungal agents. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, J. G. Hardman, et al. - New York: McGraw-Hill, 1996. - P. 1175–1190.

392. White T., Marr K., Bowden R. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1998. - Vol. 11, N 2. – P. 382–402.

393. Perea S., Patterson T. Antifungal resistance in pathogenic fungi // *Clinical Infectious Diseases*. – 2002. - Vol. 35, N 9. – P. 1073–1080.

394. Zonios D.I., Bennett J.E. Update on Azole Antifungals //

Semin. Respir. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 29, N 2. – P. 198-210.

395. Fromtling R.A. Overview of medically important antifungal azole derivatives // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1988. - Vol.1, N 2. – P. 187–217.

396. Maertens M.A. History of the development of azole derivatives // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2004. - Vol. 10, Suppl. 1. – P. 1–10.

397. Burgess M.A., Bodey G.P. Clotrimazole (Bay b 5097): in vitro and clinical pharmacological studies // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1972. - Vol. 2, N 6. – P. 423–426.

398. Tettenborn D. Toxicity of clotrimazole // *Postgraduate Medical Journal*. – 1974. - Vol. 50, Suppl. 1. – P. 17–20.

399. Barasch ^{A., Griffin} A.V. Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials // *Future Medicine*. – 2008. - Vol. 3, N 3. – P. 265-269.

400. Heeres J.L., Backx J.J., Mostmans J.H., Van Cutsem J. Antimycotic imidazoles. Part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1979. - Vol. 22, N 8. - P. 1003–1005.

401. Van Der Meer J.W., Keuning J.J., Scheijgrond H.W. The influence of gastric acidity on the bio-availability of ketoconazole // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* – 1980. - Vol. 6, N 4. – P. 552–554.

402. Brass C., Galgiani J.N., Blaschke T.F. Disposition of ketoconazole, an oral antifungal, in humans // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1982. - Vol. 21, N 1. – P. 151–158.

403. Perfect J.R., Durack D.T., Hamilton J.D., Gallis H.A. Failure of ketoconazole in cryptococcal meningitis // *Journal of the American Medical Association*. – 1982. - Vol. 247, N 24. – P. 3349–3351.

404. Pont A., Williams P.L., Loose D.S. Ketoconazole blocks

adrenal steroid synthesis // *Annals of Internal Medicine*. - 1982. - Vol. 97, N 3. – P. 370–372.

405. Lewis J.H., Zimmerman H.J., Benson G.D., Ishak K.G. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases // *Gastroenterology*. – 1984. - Vol. 86, N 3. – P. 503–513.

406. Dismukes W.E., Cloud G., Bowles C. Treatment of blastomycosis and histoplasmosis with ketoconazole: results of a prospective randomized clinical trial // *Annals of Internal Medicine*. – 1985. - Vol. 103, N 6, Part 1. – P. 861–872.

407. Arndt C.A., Walsh T.J., McCully C.L., Balis F.M., Pizzo P.A., Poplack D.G. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system // *Journal of Infectious Diseases*. – 1988. - Vol. 157, N 1. – P. 178–180.

408. Brammer K.W., Farrow P.R., Faulkner J.K. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans // *Reviews of Infectious Diseases*. – 1990. - Vol. 12, Suppl. 3. – P. 318–326.

409. Van Cutsem J. In-vitro and in-vivo activity of itraconazole // *Med. Klin. (Munich)*. – 1991. – Vol.86, Suppl. 1. – P. 5-8

410. Terrell C.L. Antifungal agents. Part II. The azoles // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1999. - Vol. 74, N 1. – P. 78–100.

411. Barone J.A., Moskovitz B.L., Guarnieri J. et al. Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl- β - cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1998. - Vol. 42, N 7. – P. 1862–1865.

412. Boogaerts M.A., Maertens J., Van der Geest R., et al. Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole followed by a 14-day administration of itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2001. - Vol. 45, N 3. – P. 981–985.

413. Albengres E., Le Louët H., Tillement J.P. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance // *Drug*

Safety. – 1998. - Vol. 18, N 2. – P. 83–97.

414. Denning D.W., Venkateswarlu K., Oakley K.L. et al. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1997. - Vol. 41, N 6. – P. 1364–1368. ·

415. Sabo A., Abdel-Rahman S.M. Voriconazole: a new triazole antifungal // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2000. - Vol. 34, N 9. – P. 1032–1043.

416. Chiou C., Groll A., Walsh T. New drugs and novel targets for treatment of invasive fungal infections in patients with cancer // *Oncologist*. – 2000. - Vol. 5, N 2. – P. 120–135.

417. Marco F., Pfaller M.A., Messer S.A., Jones R.N. Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109,496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi // *Medical Mycology*. – 1998. - Vol. 36, N 6. – P. 433–436.

418. Nagappan V., Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P.1610-1616.

419. Potoski B.A., Brown J. The safety of voriconazole // *Clinical Infectious Diseases*. – 2002. - Vol. 35, N 10. – P. 1273–1275.

420. Heinz W.J., Egerer G., Lellek H., Angelika B., Greiner J. Posaconazole after previous antifungal therapy with voriconazole for therapy of invasive aspergillus disease, a retrospective analysis // *Mycoses*. – 2013. - Vol. 56, N 3. – P. 304–310.

421. Bailey E.M., Krakovsky D.J., Rybak M.J. The triazole antifungal agents: a review of itraconazole and fluconazole // *Pharmacotherapy*. – 1990. – Vol. 10. – P. 146-153.

422. Odds F.C., Bossche H.V. Antifungal activity of itraconazole compared with hydroxy-itraconazole in vitro // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – Vol. 45. – P. 371-373.

423. Pascual A., Calandra T., Bolay S., et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes // *Clin. Infect. Dis.* – 2008.

– Vol. 46. – P. 201-211.

424. Denning D.W., Ribaud P., Milpied N., et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, N 5. – P. 563-571.

425. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, N 4. – P. 335-347.

426. Center for Drug Evaluation and Research. Posaconazole (Noxafil, Schering-Plough). Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Reviews. Application 22-003, 22 December 2005.

427. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W., et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 327-360.

428. Thompson G.R., Wiederhold N.P. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new triazole // *Mycopathologia.* – 2010. – Vol. 170, N 5. - P. 291-313.

429. Miceli M.H., Kauffman C.A. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61. – P. 1558-1565.

430. Schaller K. In vitro antibacterial activity of different clotrimazole formulations // *Chemotherapy.* – 1982. – Vol. 28, Suppl 1. – P. 32-36.

431. Boucher H.W., Groll A.H., Chiou C.C., Walsh T.J. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64. – P. 1997-2020.

432. Marichal P., Koymans L., Willemsens S., Bellens D., Verhasselt P., Luyten W., Borgers M., Ramaekers F.C., Odds F.C., Bossche H.V. Contribution of mutations in the cytochrome P450 14alpha-demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in

Candida albicans // Microbiology. - 1999. – Vol. 145. – P. 2701-2713.

433. Bellmann R. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics // *Curr. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 2. - P. 37-58.

434. Mohr J., Johnson M., Cooper T., et al. Current options in antifungal pharmacotherapy // *Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol. 28. – P. 614-645.

435. Hope W.W., Billaud E.M., Lestner J., Denning D.W. Therapeutic drug monitoring for triazoles // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 21. – P. 580-586.

436. Wong-Beringer A., Kriengkauykiat J. Systemic antifungal therapy: new options, new challenges // *Pharmacotherapy.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1441-1462.

437. Saad A.H, DePestel D.D., Carver P.L. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants // *Pharmacotherapy.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1730-1744.

438. Niemi M., Backman J.T., Fromm M.F., et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance // *Clin. Pharmacokinet.* – 2003. – Vol. 42. – P. 819-850.

439. Georgopoulos A., Petranyi G., Mieth H., et al. In vitro activity of naftifine, a new antifungal agent // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1981. – Vol. 19. – P. 386-389.

440. Stutz A., Petranyi G. Synthesis and antifungal activity of (E) - N - (6,6 - Dimethyl - 2 - Hepten - 4 - ynyl) - N - methyl - 1-naphthalenemethanamine (SF 86 - 327) and related allylamine derivatives with enhanced activity // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27. – P. 1539 - 1543.

441. Shadomy S., Expinel-Ingroff A., Gebhart J. In vitro studies with SF 86-327, a new orally active allylamine derivative // *J. Med. Vet. Mycol.* – 1985. – Vol. 23. – P. 125-132.

442. Goudard M., Buffard Y., Ferrari H., et al. Spectre d'action in

vitro d' Un nouvel antifongique derive de la naftifine; la terbinafine (SF 86 - 327) // *Pathol. Biol.* – 1987. – Vol. 34. – P. 680-683.

443. Petronyi G., Meingassner J.G., Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1987. – Vol. 31. – P. 1365-1368.

444. Pankajalakshmi V.V., Taralakshmi V.V., Ramakrishna E.S., et al. Antimycotic susceptibility testing of agents of black grain eumycetoma // *J. Med. Vet. Mycol.* – 1993. – Vol. 31. – P. 141-144.

445. Clayton Y.M. In vitro activity of terbinafine // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1989. – Vol. 14. – P. 101-103.

446. Ryder N., Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine // *Rev. Contemp. Pharmacother.* - 1997. – Vol. 8. – P. 275–287.

447. Petronyi G., Ryder N.S., Stutz A. Allylamine derivatives: new class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase // *Science.* – 1984. - Vol. 224, Issue 4654. – P. 1239-1241.

448. Paltauf G., Daum G., Zuder G., H-Genauer G., Schulz G., Seidl G. Squalene and ergosterol biosynthesis in fungi treated with naftifine, a new antimycotic agent // *Biochimica et biophysica acta.* – 1982. – Vol. 712. – P. 268-273.

449. Ryder N.S. Selective inhibition of squalene epoxidation by allylamine antimycotic agents. In: C. Nombela (ed.), *Microbial cell wall synthesis and autolysis.* – Amsterdam: Elsevier, 1982. – P. 313-321.

450. Ryder N.S., Troke P.F. The activity of naftifine as a sterol synthesis inhibitor in *Candida albicans*. In: *Current Chemotherapy and Immunotherapy.* Edited by P. Periti and G.G. Grassi. - Washington: American Society for Microbiology, 1982. – P. 1016-1017.

451. Denning D.W. Echinocandins: a new class of antifungal // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2002. - Vol. 49, N 6. – P. 889–891.

- 452.** Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Special Pathogen and Immunologic Drug Products, 2001. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3676b1_01.pdf.
- 453.** European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/166601en.pdf>.
- 454.** Boucher H.W., Groll A.H., Chiou C.C., et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy // *Drugs*. – 2004. – Vol. 64. – P. 1997–2020.
- 455.** Klein L.K., Li L. Design and preparation of cycloheptamine antifungal agents // *Curr. Pharm. Des.* – 1999. – Vol. 5. – P. 57-71.
- 456.** Cancidas P.I. Cancidas package insert. - Rahway, NJ: Merck, 2005. <http://www.cancidas.com/cancidas/shared/documents/english/pi.pdf>.
- 457.** Carver P.L. Micafungin // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38. – P. 1707–1721.
- 458.** Murdoch D., Plosker G.L. Anidulafungin // *Drugs*. – 2004. – Vol. 64. – P. 2249–2258.
- 459.** Pound M.W., Townsend M.L., Drew R.H. Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2010. - Vol. 65, N 6. – P. 1108–1118.
- 460.** Pfaller M.A., Messer S.A., Moet G.J., Jones R.N., Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009) // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2011. - Vol. 38, N 1. – P. 65–69.
- 461.** Kurtz M., Douglas C. Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase // *Journal of Medical and Veterinary Mycology*. – 1997. - Vol. 35, N 2. – P. 79–86.
- 462.** Marco F., Pfaller M.A., Messer S.A., Jones R.N. Antifungal

activity of a new triazole, voriconazole (UK-109,496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi // *Medical Mycology*. – 1998. - Vol. 36, N 6. – P. 433–436.

463. Mazur P., Morin N., Baginsky W. et al. Differential expression and function of two homologous subunits of yeast 1,3- β -D-glucan synthase // *Molecular and Cellular Biology*. – 1995. - Vol. 15, N 10. - P. 5671–5681.

464. Stone E.A., Fung H.B., Kirschenbaum H.L. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent // *Clinical Therapeutics*. – 2002. - Vol. 24, N 3. – P. 351–377.

465. Deresinski S.C., Stevens D.A. Caspofungin // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 1445–1457.

466. Feldmesser M., Kress Y., Mednick A., Casadevall A. The effect of the echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans* // *Journal of Infectious Diseases*. – 2000. - Vol. 182, N 6. – P. 1791–1795.

467. Stevens D.A., Espiritu M., Parmar R. Paradoxical effect of caspofungin: reduced activity against *Candida albicans* at high drug concentrations // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2004. – Vol. 48. – P. 3407–3411.

468. Anonymous. Anidulafungin: ECB, LY 303366, v-echinocandin, VEC, VER 002, VER-02. // *Drugs*. – 2003. – Vol. 4. – P. 167–173.

469. Oakley K.L., Moore C.B., Denning D.W. In vitro activity of the echinocandin antifungal agent LY303,366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1998. - Vol. 42, N 10. – P. 2726–2730.

470. Zaas A.K., Alexander B.D. Echinocandins: role in antifungal therapy // *Exp. Opin. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 6. – P. 1657–1668.

471. Pfaller M.A., Diekema D.J., et al. Effectiveness of

anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – P. 4795–4797.

472. Pfaller M.A., Boyken L., Hollis R.J., et al. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole // *J. Clin. Microbiol.* - 2005. – Vol. 43. – P. 5425–5427.

473. Pfaller M.A., Boyken L., Hollis R.J., et al. In vitro susceptibilities of *Candida* spp. to caspofungin: four years of global surveillance // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 760-763.

474. Maligie M.A., Selitrennikoff C.P. *Cryptococcus neoformans* resistance to echinocandins: (1,3)beta-glucan synthase activity is sensitive to echinocandins // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, N 7. – P. 2851-2856.

475. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature // *Revista Iberoamericana de Micologia.* – 2003. - Vol. 20, N 4. – P. 121–136.

476. Pfaller M., Boyken L., Hollis R.J. et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2008. - Vol. 46, N 1. - P. 150–156.

477. Cappelletty D., Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins // *Pharmacotherapy.* – 2007. -Vol. 27, N 3. – P. 369–388.

478. Balani S.K., Xu X., Arison B.H., Silva M.V., Gries A., DeLuna F.A., et al. Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine // *Drug Metabolism and Disposition.* - 2000. – Vol. 28. – P. 1274–1278.

479. Mora-Duarte J., Betts R., Rotsein C., Colombo A.L., Thompson-Moya L., Smietana J., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 2020-2029.

- 480.** Raasch R.H. Anidulafungin: review of a new echinocandin antifungal agent // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2004. – Vol. 2. – P. 499–508.
- 481.** Osment L.S. The many effects of griseofulvin // *Ala. J. Med. Sci.* – 1969. – Vol. 6. – P. 392-398.
- 482.** Fleece D., Gaughan J.P., Aronoff S.C. Griseofulvin Versus Terbinafine in the Treatment of Tinea Capitis: A Meta-analysis of Randomized, Clinical Trials // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114, Issue 5. – P. 1312-1315.
- 483.** Frank J.R., Bennett S., Harvey B. In Vitro Studies of the Antifungal Antibiotic Griseofulvin // *Journal of Investigative Dermatology.* – 1959. – Vol. 33, Issue 6. – P. 403–418.
- 484.** Kao W.Y., Su C.W., Huang Y.S., Chou Y.C., Chen Y.C., Chung W.H., Hou M.C., et al. Risk of oral anti-fungal agent-induced liver injury in Taiwanese // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 77. – P. 180-189.
- 485.** Song J., Deresinski S. Hepatotoxicity of antifungal agents // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2005. – Vol. 6. – P. 170-177.
- 486.** <http://www.antibiotic.ru/ab/fungi.shtm>
- 487.** http://www.medmoon.ru/medicina/Undecilenovaja_kislota.html
- 488.** http://www.etolen.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1267
- 489.** <http://www.oregon.gov/OHA/pharmacy/therapeutics/docs/ps-2010-02-antifungals-topical.pdf>
- 490.** http://www.dermatologgt.ru/protivogribkovye_sredstva_topicheskie_antimikotiki.html
- 491.** <http://www.eurolab.ua/medicine/atc/list/325/>
- 492.** http://static1.squarespace.com/static/51c268ece4b0b7d8b4b2b5cd/t/51c7be6ee4b0104a79e0f60d/1372044910887/antifungals_sep2000.pdf
- 493.** Lecha M., Effendy I., Feuilhade de Chauvin M., et al.

- Treatment options—development of consensus guidelines // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2005. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. 25–33.
- 494.** Rotta I., Sanchez A., Gonçalves P.R., Otuki M.F., Correr C.J. Efficacy and Safety of Topical Antifungals in the Treatment of Dermatomycosis. A Systematic Review // *The British Journal of Dermatology.* – 2012. – Vol. 166, N 5. – P. 927-933.
- 495.** Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 236. – P. 1-26.
- 496.** Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol.3. – P. 1-157.
- 497.** Новикова Л.А., Бялик Л.Р., Донцова Е.В. Опыт применения крема «Залаин» в лечении микозов гладкой кожи у пациентов с заболеваниями соединительной ткани // *Проблемы медицинской микологии.* - 2009. - Т. 11, № 2. - С. 103.
- 498.** Agut J. et al. Direct membrane damaging effect of Sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity // *Arzneim. Forsch. Drug Res.* – 1992. – Vol. 42, N 5a. – P. 721–724.
- 499.** Campbell M. Two New Topical Antifungals for Onychomycosis, 2015. <http://lecom.edu/two-new-topical-antifungals-for-onychomycosis/>
- 500.** Elewski B.E., Rich P., Pollak R., et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase III multicenter, randomized, double-blind studies // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – P. 600-608.
- 501.** Meis J.F., Verweij P.E. Current management of fungal infections // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61, Suppl. 1. – P. 13-25.
- 502.** Kircik L.H. Advancements in Topical Antifungal Vehicles // *J. Drugs Dermatol.* – 2016. – Vol. 15, Suppl 2. – P. 44-48.
- 503.** Savin R., Jorizzo J. The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% for tinea pedis // *Cutis.* – 2006. – Vol. 78, N 4. – P. 268-274.

- 504.** Sheehan D.J., Hitchcock C.A., Sibley C.M. Current and Emerging Azole Antifungal Agents // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1999. – Vol. 12, N 1. – P. 40-79.
- 505.** O’Neil M.J. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 14th Edition. – Rahway: Merck & Co Inc., 2006.
- 506.** ChemBlink, Online Database of Chemicals from Around the World, 2012. <http://www.chemblink.com/products>.
- 507.** Drug Bank, Open Data Drug and DrugTarget Database, 2012. <http://www.drugbank.ca/>.
- 508.** Hollmen K.A., Kinnunen T., Kiistala U., Väänänen A., Saarelainen I.O., De C.C., et al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1% emulsion gel in patients with tinea pedis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2002. – Vol.16, N 1. – P. 87-88.
- 509.** James I.G., Loria-Kanza Y., Jones T.C. Short-duration topical treatment of tinea pedis using terbinafine emulsion gel: results of a dose-ranging clinical trial // *J. Dermatolog. Treat.* – 2007. – Vol. 18, N 3. – P. 163-168.
- 510.** Korting H.C., Tietz H.J., Bräutigam M., Mayser P., Rapatz G., Paul C. One week terbinafine 1% cream (Lamisil) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehicle controlled study. LAS-INT-06 Study Group // *Med. Mycol.* – 2001. – Vol. 39, N 4. – P. 335-340.
- 511.** Barakat H.S., Darwish I.A., El-Khordagui L.K., Khalafallah N.M. Development of Naftifine Hydrochloride Alcohol-Free Niosome Gel // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2009. - Vol. 35, N 5. – P. 631-637.
- 512.** McClellan K.J., Wiseman L.R., Markham A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses // *Drugs*. – 1999. – Vol. 58. – P. 179–202.
- 513.** Gupta A.K., Cooper E.A., Lynde C.W. The efficacy and safety of terbinafine in children // *Dermatol. Clin.* – 2003. – Vol. 21. – P. 511–520.

- 514.** Gupta A.K., Fleckman P., Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 43, N 4. – P. 70-80.
- 515.** Crawford F., Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007, CD001434.
- 516.** Kerydin. Prescribing Information. Anacor Pharmaceuticals, Inc., Palo Alto, CA. July, 2014. <http://www.anacor.com/pdf/Kerydin%20labeling.pdf>
- 517.** <http://medicalplanet.su/1138.html>
- 518.** <http://gribovye-zabolevaniya.ru/preparaty>
- 519.** Gupta A.K., Cooper E.A. Update in antifungal therapy of dermatophytosis // Mycopathologia. – 2008. - Vol. 166. – P. 353-367.
- 520.** http://www.boots.com/en/Boots-Antifungal-Cream-20g_865612/#tzOSzuG3Qj0tFHQ1.99
- 521.** <http://kesituqu.yachtandgo.com/?page=protivogribovye-rastvory-instrukciya>
- 522.** <http://www.luxmama.ru/protivogribovye-preparaty/item/1705-protivogribovyie-preparaty-dlya-nogtey/>
- 523.** <http://www.prnewswire.com/news-releases/antifungal-drugs-technologies-and-global-markets-266455641.html>
- 524.** Обзор рынка противогрибковых препаратов для наружного применения 13.08.2013 // Фармацевтический вестник. - 2013. - №24.
- 525.** http://viortis.kz/files/40_aptech_prodazhi.pdf
- 526.** Жетерова С.К., Абдыкадырова М.К., Манасов Н.К. Маркетинговый анализ противогрибковых препаратов на фармацевтическом рынке Казахстана // Сборник статей по материалам XLV международной научно-практической конференции. «Инновации в науке», Россия, Новосибирск, 27 мая 2015 г.

- 527.** Ветлугина Л. А., Никитина Е.Т. Противогрибковые полиеновые антибиотики. Алма-Ата, 1980. – 247 с.
- 528.** Никитина Е.Т. Новая разновидность актиномицета – антагониста // Изв. АН Каз ССР. Сер. биол. – 1968. - №6. – С. 22-31.
- 529.** Ниниченко А.П. Материалы экспериментального исследования *in vitro* и *in vivo* нового противогрибкового антибиотика розеофунгина. – Автореферат дисс. канд. биол. наук. – Алма-Ата. – 1970. - 22 с.
- 530.** Ниниченко А.П., Балицкая А.К. Изучение лечебных свойств розеофунгина при экспериментальной трихофитии кроликов // Дерматомикозы сельскохозяйственных животных. – Ветеринария. - 1967. - № 12. – С43-47.
- 531.** Ниниченко А.П., Балицкая А.К. Опыт применения противогрибкового антибиотика розеофунгина при спонтанной трихофитии морских свинок // Здоровоохранение Казахстана. -1968. - №5. – С.32-36.
- 532.** Ниниченко А.П., Балицкая А.К. Изучение токсичности противогрибкового антибиотика розеофунгина // Здоровоохранение Казахстана. - 1969. - №2. – С.43-45.
- 533.** Никитина Е.Т., Казакова Г.Г. Образование антибиотика розеофунгина проактиномицетным вариантом продуцента // Антибиотики. – 1972. – Т. 17, №2. – С. 114-116.
- 534.** Таптыкова С.Д., Никитина Е.Т., Калакуцкий Л.В. Сравнительное физиологическое изучение *Actinimycetes roseoflavus* var. *roseofungini* и двух его неспорообразующих вариантов // Изв. АН ССР. Сер. биол. – 1977. - №6. – С. 895-902.
- 535.** Никитина Е.Т. Естественная изменчивость с нарушениями дифференциации и антибиотическая активность актиномицетов – Автореф. дисс. докт. биол. наук. – Алма-Ата. – 1975.
- 536.** Никитина Е.Т., Казакова Г.Г. Условия биосинтеза антибиотика розеофунгина // Вестник АН Каз ССР. Сер. биол. – 1969. - №8. – С. 22-25.

- 537.** Казакова Г.Г., Никитина Е.Т. Рост и развитие продуцента розеофунгина в связи с биосинтезом антибиотика // Изв. АН Каз ССР. Сер. биол. – 1970. - №3. – С. 28-30.
- 538.** Никитина Е.Т. Оптимизация питательной среды для биосинтеза антибиотика розеофунгина по схеме ортогональных латинских прямоугольников // Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1971а. – Т.17. – С. 36-40.
- 539.** Технологический регламент получения антибиотика розеофунгина. Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК, 2014.
- 540.** Опытнo-промышленный регламент на производство субстанции «Розеофунгин». Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК, 2014.
- 541.** Технологический регламент изготовления препарата Розеофунгин-АС, мазь 2%. Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК, 2014.
- 542.** Опытнo-промышленный регламент на производство препарата Розеофунгин-АС, мазь 2%. Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК, 2014.
- 543.** А.К. Саданов, Л.П. Треножникова, А.С.Балгимбаева, А.Х. Хасенова, Г.Д. Ултанбекова «Модификация способа получения нового противогрибкового полиенового антибиотика розеофунгина» // Микробиология және вирусология. - 2014. - № 4 (7). – С.92-102.
- 544.** Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Хроматографическое изучение полиеновых антибиотиков группы микотицина-флавофунгина-розеофунгина // Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1974а. – Т.19. – С. 94-99.
- 545.** Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Изучение гомогенности антибиотика розеофунгина // Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1974б. – Т.19. – С. 99-102.
- 546.** Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М., Очкасова М.В. Выделение и химическая очистка розеофунгина // Изв. АН Каз ССР.

Сер. биол. – 1968. - №6. – С. 32-36.

547. Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Некоторые свойства розеофунгина // Антибиотики. – 1973. – Т. 18, №9. – С. 774-778.

548. Ветлугина Л.А. Новые антибиотики из актиномицетов, выделенных из почв Казахстана // Автореф. дисс. докт. биол. наук. – Алма-Ата. – 1977. – 43с.

549. Ветлугина Л.А. Карбонил-конъюгированные пентаеновые антибиотики // Изв. АН Каз ССР. Сер. биол. – 1978. - №5. – С. 1-6.

550. Ветлугина Л.А., Дзюбанова Р.М. Химическая очистка розеофунгина // Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1977. – Т.22. – С. 172-176.

551. Дауренбекова (Балгимбаева) А.С. Карбонил-конъюгированные пентаеновые антибиотики из стрептомицетов, выделенных из почв Казахстана. Автореферат дисс. канд. биол. наук. – Алма-Ата. – 1989. - 22 с.

552. Шенин Ю.Д., Дауренбекова (Балгимбаева) А.С., Моргунова А.Ф., Ветлугина Л.А., Яковлев А.А., Лифшиц М.И. Структура пентаенового антибиотика розеофунгина // Антибиотики. – 1986. - № 5. – С. 341-349.

553. Schlegel R., Tresselt D., Thrum H., e.a. 11 Intern. Symposium on Chem. Of Natural Products. Bulgaria. -1978. – Vol. 2. – P. 227-230.

554. Никитина Е.Т. Диффузионный метод определения антибиотика розеофунгина // Труды ИМВ АН Каз ССР. – 1971б. – Т.17. – С. 59-62.

555. Никитина Е.Т., Каркинбаева А. Антимикробная активность розеофунгина // Вестник АН Каз ССР. Сер. биол. – 1970. - №5. – С. 67-70.

556. Кожахметов А.С. Изучение противогрибкового действия нового антибиотика розеофунгина. Автореферат дисс. канд. биол. наук. – Алма-Ата. – 1994. - 16 с.

- 557.** Айтхожина Н.А., Иващенко А.Е. Влияние полиенового антибиотика розеофунгина на выход внутриклеточных компонентов из клеток *Candida guilliermondii* и эритроцитов крысы // Антибиотики. – 1979. - № 8. – С. 615-619.
- 558.** Айтхожина Н.А., Иващенко А.Е. Влияние полиенового антибиотика розеофунгина на дыхание суспензий клеток *Candida guilliermondii* // Изв. АН Каз ССР. Сер. биол. – 1979. - №4. – С. 89.
- 559.** Айтхожина Н.А., Иващенко А.Е. Изменение АТФазной активности мембран эритроцитов и *Candida guilliermondii* под действием розеофунгина // Антибиотики. – 1980. - № 11. – С. 844-847.
- 560.** Березин В.Э., Толмачева В.П., Левандовская С.В., Худякова С.С., Богоявленский А.П., Процышина О.С. Изучение антивирусных свойств антибиотика розеофунгина // Биотехнология. Теория и практика. - 2000. - №3-4. -С. 62-63.
- 561.** Levandovskaya S.V., Khudyakova S.S., Tolmacheva V.P., Prosyshina O.S., Nikitina E.T., Daurenbekova A.M., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Antiviral properties of carbonyl conjugated pentaene, roseophungin // European Virology 2000, 17-21 September, Glasgow, Scotland, P. 334
- 562.** Ермакова О.С., Толмачева В.П., Худякова С.С., Левандовская С.В., Богоявленский А.П. Защитные свойства полиенового антибиотика розеофунгина при экспериментальной гриппозной инфекции цыплят // 1-ая Международная научная конференция молодых ученых и студентов, посвященная 10-летию независимости Республики Казахстан «Актуальные вопросы современной биологии и биотехнологии», 25-27 апреля 2001, Алматы. - С. 177-179.
- 563.** Ермакова О.С., Толмачева В.П., Левандовская С.В., Худякова С.С., Богоявленский А.П., Махмудова Н.Р., Тустикбаева Г.Б., Березин В.Э., Никитина Е.Т., Дауренбекова (Балгимбаева) А.С. Антивирусные свойства пентаенового антибиотика розеофунгина // Клиническая микробиология и антимикроб-

ная химиотерапия. – 2001. - № 36, Приложение 1. - С. 13-14.

564. Ермакова О.С., Толмачева В.П., Богоявленский А.П., Худякова С.С., Левандовская С.В., Березин В.Э. Изучение антивирусной активности полиенового антибиотика Розеофунгина // Известия НАН РК. Сер. биол. – 2003. - №5. - С. 54-59.

565. Shneider MA, Shtil'bens EB, Rachkovskaia LA, Vetlugina A, Nikitina ET. Virus-inhibiting properties of the carbonyl-conjugated pentaene roseofungin // Antibiotiki. – 1984. – Vol. 29, № 5. – С.344-349.

566. Саданов А.К., Березин В.Э., Балгимбаева А.С., Треножникова Л.П. Способ получения лекарственной мази Розеофунгин-АС, обладающей противогрибковой и антивирусной активностью. - Инновационный патент № 30752. - 25.12.2015 г. бюл.№12. – 7 с.

567. Исламов Е.Н. Исследование безопасности и переносимости лекарственного средства «Розеофунгин-АС, мазь 2%», для наружного применения, производства РПП на ПХВ «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК у здоровых добровольцев». - Отчет 1 фазы клинических испытаний. - 29.12.2014 г.

568. Шакиров М.М. Открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности лекарственного средства РОЗЕОФУНГИН-АС, МАЗЬ 2% для наружного применения (рпп на пхв «институт микробиологии и вирусологии» кн мон рк) у пациентов с микозами кожи с поражением или без поражения придатков кожи. - Отчет 2 фазы клинических испытаний. – 2.12.2015 г.

569. <http://www.goodrx.com/efinaconazol>

570. <http://www.goodrx.com/kerydin>

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1 МИКОЗЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ВОЗБУДИТЕЛИ	7
1.1 Поверхностные микозы (кожи и слизистых оболочек)	12
1.1.1 Кератомикозы	16
1.1.2 Дерматомикозы	17
1.1.3 Распространение поверхностных микозов	33
1.2. Подкожные микозы	37
1.3. Эндемические глубокие микозы	46
1.4. Оппортунистические глубокие микозы	54
2 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ВЕЩЕСТВА, КЛАССИФИКАЦИЯ, СВОЙСТВА	74
2.1 История открытия противогрибковых веществ	74
2.2 Классификация противогрибковых веществ	77
2.3 Полиеновые антибиотики	84
2.4 Фторпиримидины	91
2.5 Азолы	94
2.6 Аллиламины	103
2.7 Эхинокандины	107
2.8 Другие противогрибковые вещества	114
3 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	120
3.1 Антибиотики	122
3.2 Производные имидазола и триазола	125
3.3 Аллиламины	140
3.4 Прочие противогрибковые препараты	143
3.5 Формы противогрибковых препаратов для местного применения	147
3.6 Маркетинг противогрибковых препаратов для местного применения	161

4	НОВЫЙ ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ «РОЗЕОФУНГИН-АС, мазь 2%»	179
4.1	Продуцент антибиотика розеофунгина	183
4.2	Биосинтез антибиотика розеофунгина	188
4.3	Выделение и очистка антибиотика розеофунгина	191
4.4	Физико-химические свойства антибиотика розеофунгина	191
4.5	Химическая структура антибиотика розеофунгина	193
4.6	Спектр противогрибковой активности антибиотика розеофунгина	196
4.7	Антивирусная активность антибиотика розеофунгина	199
4.8	Токсичность антибиотика розеофунгина	208
4.9	Лечебные свойства антибиотика розеофунина	208
4.10	Состав и характеристика противогрибкового препарата «Розеофунгин – АС, мазь 2%»	209
4.11	Доклинические исследования противогрибкового препарата Розеофунгин – АС, мазь 2%»	213
4.12	Клинические испытания препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%»	215
4.12.1	1-я фаза клинических испытаний препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%»	215
4.12.2	2-я фаза клинических испытаний препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%»	217
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	225
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	231
	СОДЕРЖАНИЕ	288

А.К.Саданов, В.Э.Березин, Л.П.Треножникова,
А.С.Балгимбаева, Г.Д.Ултанбекова

Микозы человека и противогрибковые препараты
Монография

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор И.С.Савицкая
академик НАН РК, доктор медицинских наук, профессор
И.Р.Кулмагамбетов

Подписано в печать 28.04.2016

Формат А5 210 x148 мм

Тираж 100 экз.

Отпечатано типография
ТОО «Kausar Studio»
г. Алматы, пр. Рыскулова 48А