

## Резистентность дерматофитов и неудачи в лечении дерматомикозов

А.Ю. Сергеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет

<sup>2</sup> Национальная академия микологии, Москва

### Antifungal resistance of dermatophytes and pitfalls in treatment of superficial mycoses

A.Y. Sergeev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State University, Russia

<sup>2</sup> All-Russian National Academy of Mycology, Moscow, Russia

#### Аннотация

Лечение дерматомикозов в последние годы сталкивается с рядом проблем, одной из их причин является резистентность возбудителей к противогрибковым средствам. При многообразии механизмов резистентности, описанных у дерматофитов, методология надежного определения клинически значимой устойчивости пока не разработана. Эпидемиологические исследования, проведенные в Индии и ряде других стран в последние годы, указывают на возможную смену этиологии ряда форм дерматофитии и глобальное распространение резистентных штаммов – носителей мутаций. Опыт зарубежных авторов позволяет предложить меры, направленные на борьбу с устойчивой дерматофитией. В их числе – ограничение использования топических кортикостероидов и комбинированная противогрибковая терапия, включающая антимикотики с фунгицидным потенциалом и противовоспалительным действием, к которым относится нафтифин.

#### Ключевые слова

Дерматофиты, антимикотики, противогрибковые средства, резистентность, трихофития, руброфития, дерматомикозы, эпидемиология, тербинафин, нафтифин.

Первые декады XXI века характеризовались поступательным развитием общей биологии, микологии и генетики, расширяя и изменяя наши представления о Царстве грибов [1,2,3]. На смену «золотому веку» медицинской микологии, фиксировавшему знания о возбудителях микозов из опыта изучения их морфологии, физиологии и клиники обусловленных ими инфекций, пришла эпоха молекулярно-генетических исследований, сместившая приоритеты

#### Summary

Treatment of dermatomycoses has faced numerous challenges as of late, one of the key reasons for which being the emerging resistance of pathogenic fungi to antifungal drugs. A vivid variety of resistance mechanisms found in dermatophytes has rendered certain methods to determine clinically significant resistance unreliable. Epidemiological studies conducted in India and other countries over the recent years suggest a possible etiological change in several forms of dermatophyte infections, as well as a global spread of resistant ‘mutant’ strains. Shared experience of foreign researchers allows for a proposition of novel measures aimed to combat persistent dermatophyte infection. The measures in question include limited use of topical corticosteroids and introduction of combination antifungal treatment, comprising antifungals with fungicidal potential and anti-inflammatory properties, such as naftifine.

#### Keywords

Dermatophytes, antifungals, resistance, trichophyton, epidemiology, tinea, terbinafine, naftifine.

и в таксономии, и в определении патогенных свойств грибов [4,5,6,7]. Изменилась номенклатура многих групп болезнетворных грибов, были описаны или переименованы десятки новых видов, ассоциированных с поверхностными микозами – инфекциями кожи, ее придатков и слизистых оболочек [8,9]. Но если для диагностики и лечения инвазивных микозов разрабатываются и практически ежегодно вводятся в практику новые методы и препараты [10,11],

миллионы больных поверхностными микозами по-прежнему получают противогрибковые лекарства, разработанные в прошлом веке [12]. Именно эти средства, впервые выделенные или синтезированные 40, 50 и более лет назад, массово выпускаются фармацевтической промышленностью. В нашей стране из аптек ежегодно отпускаются десятки миллионов упаковок наружных и пероральных лекарственных форм таких антимикотиков [13]. Многолетнее использование одних и тех же противомикробных средств дерматологами и их пациентами может привести к распространению устойчивых и полирезистентных микробов [14,15].

Постановка вопроса о развитии устойчивости грибов к широко и давно используемым противогрибковым средствам представляется закономерной и в той мере, в какой многолетний опыт лечения миллионов пациентов с наиболее

распространенными микозами встречается с неудачами и рецидивами [16,17].

В настоящей работе мы дадим обзор существующих концепций и механизмов устойчивости грибов к антимикотикам, подведем некоторые итоги последних лет изучения феномена резистентности в дерматомикологии и попытаемся выяснить, связан ли данный опыт с неудачами в лечении важнейших форм поверхностных микозов.

Фокус нашего исследования намеренно ограничим теми антимикотиками, которые доступны отечественным дерматологам. В таблице 1 мы привели перечень лекарственных препаратов для лечения поверхностных микозов, зарегистрированных в настоящее время и постоянно используемых в России.

Некоторые из них вышли из обращения, более не производятся в России или не поставляются в нашу страну, хотя упоминания о них

**Таблица 1. Противогрибковые лекарственные средства, постоянно используемые дерматологами в Российской Федерации (по данным ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru>) на 2024 год)**

МНН препарата	Класс антимикотика	Как применяется		Формы выпуска	Входит в местные фиксированные комбинации
		Перорально	Наружно (местно)		
Аморолфин	Морфолины	Нет	Да	Лак для ногтей	Нет
Гризеофульвин	Гризановые антибиотики	Да	Нет	Таблетки	Нет
Кетоконазол	Имидазолы	Да	Да	Таблетки, крем, мазь, линимент, шампунь, вагинальные формы	Да
Итраконазол	Триазолы	Да	Нет	Капсулы	Нет
Клотримазол	Имидазолы	Нет	Да	Крем, мазь, раствор, вагинальные формы, капли	Да
Миконазол	Имидазолы	Нет	Да	Крем, вагинальные формы	Да
Натамицин	Полиеновые антибиотики	Да*	Да	Таблетки, крем, мазь, вагинальные формы	Да
Нафтифин	Аллиламины	Нет	Да	Крем, раствор, спрей	Нет
Нистатин	Имидазолы	Да*	Да	Таблетки, мазь, вагинальные формы	Да
Сертаконазол	Имидазолы	Нет	Да	Крем, раствор, шампунь	Нет
Тербинафин	Аллиламины	Да	Да	Таблетки, крем, раствор, шампунь, спрей, лак для ногтей	Да
Флуконазол	Триазолы	Да	Да	Капсулы, раствор для инфузий, вагинальные формы, крем	Да
Эконазол	Имидазолы	Нет	Да	Крем, вагинальные формы, лак для ногтей	Да

Примечание: \* не резорбируется (без системного действия)

могут оставаться в действующих версиях нормативных документов, в том числе клинических рекомендаций [18].

За рамками табл. 1 остались несколько местных вагинальных лекарственных форм, а также средства, зарегистрированные, но не доступные в аптечной сети. Номенклатура доступных отечественным врачам противогрибковых соединений (МНН) может показаться менее насыщенной, чем 5 и 10 лет назад. В целом она соответствует выбору врачей в остальных индустриально-развитых странах, и даже отличается большим разнообразием лекарственных форм и комбинаций разных молекул в топических препаратах.

При этом в России по общему количеству отпуска из аптек упаковок любых лекарственных форм антимикотиков лидируют крем для наружного применения и вагинальные суппозитории, а более половины объема продаж пять лет назад приходилось на МНН нафтифина и аморолфина [19,20].

#### **Чувствительность к антимикотикам и механизмы их действия**

Получение предсказуемого результата противогрибковой терапии, а также лечение пациентов, не ответивших на адекватные курсы этиотропную терапию, требуют определения чувствительности. Чувствительность микроскопических грибов оценивают, культивируя их в присутствии растворов антимикотиков разной концентрации, возрастающих разведений. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК/МИС) сопоставляют с референтными значениями, полученными в стандартных условиях. Микробиологами европейских стран и США разработаны стандарты определения чувствительности, принятые в качестве международных [21]. Для дерматофитов, растущих медленнее многих возбудителей инвазивных микозов, действуют стандарты EUCAST E.Def 11.0 [22] и CLSI M38-A3 [23]. Эти методы требуют приготовления разведений препаратов в жидкой среде RPMI 1640, довольно затратны и трудоемки. Использование диско-диффузионного метода и разведений в агаре для тестирования чувствительности дерматофитов не рекомендовано [24].

Исходя из целей противогрибковой терапии, различают фунгицидное и фунгистатическое действие антимикотиков. Фунгистатическое действие заключается в прекращении роста и размножения гриба, включая почкование, прорастание новых гиф и образование бесполок спор — конидиев, что также может привести к отсроченной гибели клеток. Азолы, аллила-

мины и морфолины проявляют фунгистатическое действие, нарушая синтез эргостерина (эргоста-5,7,22-триен-3 $\beta$ -ол) мембраны [10,25].

Фунгицидное действие выражается в гибели клеток гриба. Первично, или преимущественно фунгицидными считаются те противогрибковые средства, у которых фунгицидное действие в культуре развивается при тех же примерно концентрациях, что и фунгистатическое. При этом МПК сопоставимы с минимальными фунгицидными концентрациями (МФК/МФС), например МФК превышает МПК не более, чем вчетверо («не далее трех разведений») [26]. Типичный механизм фунгицидного действия по принципу нарушения целостности клеточной мембраны описан для противогрибковых полиеновых антибиотиков. Высокая концентрация антимикотика или длительная экспозиция клетки гриба могут приводить к качественно переходу фунгистатического действия в фунгицидное, обусловленному накоплением промежуточных продуктов метаболизма и отсутствием репарации повреждений [25,27,28].

Минимальные подавляющие и фунгицидные концентрации *in vitro* определяют в стандартных условиях (среда культивирования, технология разведения, время экспозиции, температура) по задержке или отсутствию роста культуры штамма гриба, выражают в мкг/мл или мг/л (табл. 2). Для приготовления разведений липофильных антимикотиков (тербинафин, итраконазол, аморолфин и др.) используется растворитель – диметилсульфоксид (DMSO) [29].

Общие суждения о том, что одни антимикотики всегда действуют фунгицидно, а другие являются лишь фунгистатическими, относятся скорее к лабораторным феноменам, и не могут характеризовать все аспекты применения их лекарственных форм в клинике [25].

Клинический резонанс эти суждения обретают, когда мы сравниваем концентрации антимикотиков, достаточных для гибели или подавления роста культуры, с теми концентрациями, которые создаются и поддерживаются в крови пациента при системной резорбции или в очаге инфекции при нанесении или введении (аппликации, ингаляции, орошении) местного действующего средства.

#### **Особенности фармакодинамики противогрибковых препаратов**

В системной терапии микозов используют клинические пороговые значения (clinical breakpoint, CBP), рассчитанные для отдельных

**Таблица 2. Терминология определения чувствительности к антимикотикам**

Аббревиатура	Термин	Значение	Особенности
МПК (MIC)	Минимальная подавляющая (ингибирующая) концентрация	Наименьшая концентрация антимикотика, необходимая для подавления видимого роста культуры гриба	Определяют МПК50 и МПК90 – для 50 и 90% протестированных штаммов, разброс значений и геометрическое среднее
МФК (MFC, MLC)	Минимальная фунгицидная (летальная) концентрация	Наименьшая концентрация антимикотика, обеспечивающая гибель большинства (обычно более 99%) колоний гриба	При посеве на твердую среду при МФК не наблюдается видимого роста культуры [30] или растет не более 3 колоний [31]
ЭПЗ (ECOFF)	Эпидемиологическое пороговое значение (epidemiological cut-off)	МПК, устанавливаемая на основе распределения числа чувствительных и устойчивых штаммов одного вида в популяции. МПК выше ECOFF свидетельствует о резистентности штамма гриба	Эмпирические данные для дерматофитов накапливаются [22, 32]
КПЗ (СВР)	Клиническое пороговое значение	МПК антимикотика, соотнесенная с его концентрацией в ткани (фармакокинетика). Лечение микозов, вызванных штаммами с МПК выше этого показателя, окажется неэффективным	Для дерматофитов КПЗ не определены

возбудителей – например, некоторых *Candida* и *Aspergillus* spp. – относительно ряда противогрибковых препаратов – например, амфотерицина В, флуконазола, вориконазола, позаконазола и некоторых других [33,34,35].

Для гризеофульвина, тербинафина и других системных антимикотиков утвержденных клинических пороговых значений относительно дерматофитов и *Malassezia* spp. пока нет. Мы можем сравнивать распределение МПК возбудителей *in vitro* с концентрациями, которые создаются при системной резорбции и аппликации наружных форм, как это делается для других видов в отсутствие СВР [36].

В частности, средние МПК и МФК тербинафина, оцененные за последние 20 лет, могут находиться в пределах 0,003–0,008 мкг/мл, а устойчивость *in vitro* ранее оценивали как значения более 2 мкг/мл [37]. В плазме крови пациента после системной резорбции 250 мг таблетки тербинафина пиковая концентрация через 1,5 часа достигает порядка 1 мкг/мл, в роговом слое эпидермиса через 7 дней приема этих таблеток – 2,5 мкг/г, а в ногтях через 3 мес. после такого 7-дневного курса – 0,2 мкг/г

[38]. Европейские авторы недавно предложили считать пороговым значением 0,015 мкг/мл для системной терапии тербинафином, а рост культур на среде Сабуро в присутствии 0,2 мкг/мл тербинафина – маркером резистентности [39].

Сопоставление концентраций *in vitro* и в тканях человека позволило бы судить о клинической значимой резистентности, когда концентрации препарата в крови, откуда происходит диффузия системного препарата в эпидермальные структуры, оказывается недостаточно для превышения МПК. Однако ежедневное назначение 1% крема тербинафина приводит к созданию постоянных концентраций в коже, многократно превышающих те, которые достигаются при системной резорбции. Так, на поверхность кожи из 1% крема тербинафина гидрохлорида поступает около 9 мкг/г чистого тербинафина, а средние концентрации этой молекулы в течение суток после нанесения составляли у разных 1% лекарственных форм от 1,6 до 4,2 мкг/мл, менее высокие показатели отмечали у лекарственных-форм генериков [40].

Мы по-прежнему склонны считать, что применение наружных форм антимикотиков с фун-



гицидным потенциалом, содержащих от 1% активного вещества, то есть примерно 10 мкг/мл и более, скорее всего, обеспечивает и клинически первично фунгицидный эффект, поскольку обычно эти концентрации на один или несколько порядков превышают МПК и МФК. Такими характеристиками отличаются аллиламины: тербинафин и нафтифин [25,41,42]. Заметим, что и расчеты по фармакокинетике аллиламинов в эпидермальных структурах, и большая часть массива эмпирических данных по МПК и МФК *in vitro* получены для оригинальных молекул – в частности, для нафтифина, синтезированного в Sandoz Research Institute (Австрия) и поныне там производящегося (препарат «экзодерил» АО Сандоз, ЛП-№(006710)-(РГ-РУ)-290824 согласно Реестру лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>).

### Фунгицидность и критерии излечения

На уровне всего множества, суммы колоний и клеток возбудителя инфекции *in vivo* фунгицидность представляется как гибель этого множества за ограниченный период времени, то есть полную санацию макроорганизма под действием препарата [43]. Такая цель обычно и ставится перед началом противогрибковой терапии – особенно в случае лечения заразной инфекции (дерматофитии). Неполным или условно полезным фунгистатическим эффектом могла бы считаться приостановка роста массы возбудителя, т.е. инвазии или распространения грибов в тканях человека, под действием препарата на тот период, пока макроорганизм будет сопротивляться инфекции, например в случае онихомикоза мы понимаем под этим отрастание новой, не пораженной ногтевой пластины [44].

Обеспечить полную санацию организма при поверхностных микозах в ограниченные сроки удается не всегда. Наружное и местное лечение может не охватывать какие-то участки кожи или области ногтя, где остаются жизнеспособные возбудители. Бывает затруднено и распределение системного антимикотика в целевые зоны, например – в области гиперкератоза, полости, «дерматофитомы» [45]. При разных формах кандидоза выживание *Candida* spp. и рецидивы связывают с их сохранением в кишечном резервуаре или более глубоких слоях слизистой оболочки [46]. И *Candida*, и *Malassezia* spp. относятся к постоянным компонентам микробиома человека, поэтому восстановление их популяции на коже или слизистых ожидаемо после отмены препарата.

Трудности с верификацией предполагаемого факта санации вызывают дискуссию вокруг

критериев излечения поверхностных грибковых инфекций, особенно онихомикозов [47,48,49]. К установленному сроку ожидаемой санации может не происходить полного разрешения клинических проявлений заболевания, что само по себе может объясняться разными факторами, но остается одним из двух общепринятых критериев излечения.

Второй критерий – микологическое излечение: отрицательные микроскопия патологического материала и результаты посева после курса лечения – является спорным, поскольку оспаривается жизнеспособность клеток грибов, наблюдаемых при контрольной микроскопии. Культуры главных возбудителей, как правило, не удается вырастить в течение нескольких месяцев после отмены противогрибкового препарата [50,51]. Все это затрудняет трансляцию клеточных и «культуральных» представлений о фунгицидности и резистентности в клинику поверхностных микозов [52,53,54].

Альтернативный способ удостовериться в санации (излечении) – выдержать продолжительный курс противогрибковой терапии – свидетельствует скорее о невозможности клинически значимого фунгицидного эффекта в сжатые сроки. В случае наружной терапии обычно предлагается продлевать аппликации антимикотика в течение недели или дольше после разрешения клинических проявлений [55]. При системной курсовой терапии онихомикоза современными препаратами сроки сохранения эффективных (подавляющих) концентраций в ногте являются ориентировочными и не учитывают индивидуальных особенностей пациента [56]. В любом случае, дерматологам неизвестна возможность абсолютного фунгицидного эффекта, т.е. полной санации дерматофитии, за счет дневного или даже недельного назначения какого-либо антимикотика в любой форме.

### Микробиологическая резистентность

В узком смысле устойчивость к противогрибковым препаратам, как и устойчивость к антибактериальным препаратам, представляет собой способность грибкового изолята хорошо расти в присутствии концентраций препаратов, которые подавляют рост большинства изолятов этого вида [57]. Более 20 лет назад было предложено выделять клиническую и микробиологическую устойчивость возбудителей микозов [58, 59]. Они могут не быть обусловлены взаимно, потому что неэффективность лечения микозов имеет разные причины. Для некоторых возбудителей и препаратов феномены резистентности

не исследованы, или методики ее определения не разработаны [60,61,62].

Микробиологическая резистентность [25,58] может быть первичной или природной, присутствуя у штамма до назначения противогрибкового препарата, а может – вторичной или приобретенной под воздействием антимикотика [63,64,65,66]. Мутации в геноме грибов происходят случайно, независимо от действия антимикотика, но при этом происходит избирательное размножение носителей тех мутаций, которые способствуют выживанию.

Для микробиологической резистентности установлены эпидемиологические пороговые значения (ЕСOFF): сведения о повышенных МПК некоторых штаммов, отличающимся от наблюдаемого *in vitro* распределения для основной массы «чувствительных» штаммов того же вида, в том числе не связанные с неудачным лечением. Эти штаммы считаются носителями мутаций, обуславливающих резистентность, а остальные чувствительные штаммы относят к «дикому» типу (wild-type).

Истинная резистентность *sensu stricto* всегда связана с мутациями и в чисто микробиологическом смысле возникает лишь у части штаммов одного вида. В отличие от бактерий, распространение резистентности у грибов не связано с мобильными генетическими элементами и переносом генов. Она представляет замещение чувствительных штаммов резистентными на уровне популяции данного вида.

Однако опыт изучения резистентности ныне сам влияет на характеристики вида – в частности, устойчивые штаммы одного вида могут переклассифицировать в новый вид [67,68]. Генетические линии грибов накапливают мутации, связанные с резистентностью, независимо от их текущего таксономического положения. С этих позиций труднее определять «видовую» и «родовую» резистентность грибов, опираясь на традиционную таксономию или генетику, эти названия остаются логическими категориями [69].

Некоторые виды возбудителей кандидоза имеют не менее половины устойчивых штаммов, например *Candida tropicalis*, *Nakaseomyces glabratus* – к флуконазолу [70,71,72]. Большинство штаммов *Candidozyma auris* и *Pichia kudryavtsevii* оказываются устойчивыми к разным азолам [73,74]. Несколько лет назад все эти виды относили к роду *Candida*. Обновления в классификации возбудителей микозов и массива эмпирических данных об их устойчивости могут оставаться неизвестными клиницисту. Ложной микробиологической резистентностью ранее [58] мы назы-

вали незнание факта врожденной устойчивости или худшей восприимчивости какого-то вида или группы видов грибов к определенному препарату или классу соединений, или стандартной дозировке таких препаратов – например, криптококков к эхинокандинам, дрожжевых грибов – к гризеофульвину, возбудителей микроспории – к тербинафину, аспергилл – к флуконазолу, и т.д. В последнее время концепции «ложной резистентности» встречаются и в статьях иностранных авторов, посвященных неудачному лечению ониомикозов [52,75].

Не имея клинических пороговых значений МПК для возбудителей дерматомикозов [76], факты микробиологической резистентности, выявленные экспериментально, мы можем оценить неверно, и она тоже окажется «ложной». Утвержденные за рубежом стандарты тестирования чувствительности к антимикотикам для видов *Candida* и *Aspergillus*, до 2021 не были адаптированы для культивирования дерматофитов, вынуждая разных авторов по-своему модифицировать методику [77].

Высокие МПК, полученные однократно в микробиологической лаборатории для какого-то отдельного штамма, потребуют сравнения в серии экспериментов со многими клиническими и музейными штаммами в стандартных условиях этой же лаборатории, что не всегда осуществимо или не верифицируется в других условиях.

### **Толерантность, гетерорезистентность и персистенция**

Изученными у дрожжей, но малоизвестными у дерматофитов являются феномены толерантности, гетерорезистентности и персистенции под действием антимикотиков [78,79].

Толерантностью микробов называют выживание значительной (5-90%) части клеток и медленный рост колоний при тех концентрациях, которые обычно обеспечивают их гибель [78]. Такие клетки могут быть видны в культуре внутри зоны задержки роста через двое суток. Генетически толерантные клетки при этом идентичны чувствительным. Толерантность не всегда воспроизводится в повторном эксперименте, зависит от условий культивирования и лучше выявляется на твердых средах. Толерантность обратима и является физиологической особенностью. Она обеспечивается эпигенетическими механизмами [80] и отражает адаптационную способность грибов, тогда как резистентность генетически обусловлена, то есть связана с определенными мутациями, постоянна и наследуется. Кроме того,

рост клеток гриба в присутствии антимикотика при толерантности происходит медленнее, чем у резистентных к данному препарату штаммов, и меньше зависит от концентрации препарата [64]. Не исключено, что выживание клеток гриба при толерантности дает им «шанс», то есть время на возникновение мутаций, связанных с истинной резистентностью [78].

Иногда менее 1% колоний возбудителя, выделенных в культуре от пациента, выживает под действием концентраций антимикотика, в 8 и более раз превышающих МПК. Для этого феномена предложен термин «гетерорезистентность». Гетерорезистентные изоляты представляют генетически различающиеся варианты возбудителя. Выживание малой части клеток является временным, однако в повторном эксперименте часть отобранных гетерорезистентных клеток снова выживет. Гетерорезистентность может быть обусловлена анеуплоидией с наличием у грибов дополнительных копий хромосом, содержащих гены, связанные с механизмами резистентности у дрожжей [64].

В клиническом контексте обсуждаются феномены «отстающего роста» (*trailing growth*, вариант толерантности) в отношении медленно, но стабильно растущих в присутствии антимикотика *Candida* spp. и «парадоксального роста» некоторых возбудителей микозов при высоких концентрациях эхинокандинов [81,82].

При выработке толерантности выжившие клетки микробов «дикого» типа называют «персистерами», предполагается их дремлющий характер [83]. Персистенция – выживание некоторого множества клеток микробов – с большей вероятностью ожидается в биопленке, что описано и для патогенных бактерий, и для возбудителей кандидоза [84,85]. Персистенция и гетерорезистентность считаются достаточно редкими феноменами, их механизмы пока неясны [78]. Гетерорезистентность также может приводить к персистенции возбудителей *in vivo* [64]. Явления толерантности и гетерорезистентности изучены, в основном, у клинически значимых дрожжей, а их влияние на клинические исходы противогрибковой терапии остаются дискуссионными [78].

Феномен выживания дерматофитов в стрессовых условиях за счет образования клеток-артроконидиев и хламидоспор давно известен, это свойство присуще их семейству *Arthrodermataceae* [86]. Однако *in vivo*, в условиях разных тканей хозяина (макроорганизма), концентрации антимикотика не всегда предсказуемы или поддаются определению, а причиной выживания грибов

могут стать особенности среды хозяина или ограничения фармакокинетики противогрибкового препарата. «Примеряя» персистенцию на клинические ситуации, уместно вспомнить онихомикоз и хронический вагинальный кандидоз, при лечении которых некоторая часть грибов выживает и обуславливает неполное излечение или очередное обострение [87,88].

### **Клиническая резистентность при дерматофитиях**

Под резистентной к терапии инфекцией могут подразумевать и невосприимчивость ее возбудителя к действию противомикробного препарата, и неудачное лечение по иным причинам.

Клиническую (в узком смысле – не связанную с микробиологической) резистентность микозов к терапии противогрибковыми препаратами мы предлагали считать истинной в том случае, когда особенности пациента, не связанные с характеристиками антимикотика и лечения вообще, препятствуют санации организма – например, при иммунодефицитных состояниях. Ложной она становится, когда излечению препятствуют фармакокинетические особенности, препятствующие распределению антимикотика в очаг инфекции, врачебные ошибки, или низкая комплаентность. К клинической резистентности относятся неудачи лечения и рецидивы, свидетельствующие об отсутствии санации. Клиническая резистентность *sensu lato* включает микробиологическую и может быть ею обусловлена: неудачное лечение в связи с возбудителем, относящимся к устойчивому виду или штамму.

Рецидивы и реинфекции грибковой инфекции в последнее время объединяют термином «рекурентность», подразумевая возобновление клинических проявлений после зафиксированного клинического излечения [87]. Ранее к рецидивам мы относили случаи возобновления онихомикоза в течение года после клинического излечения. Для вагинального кандидоза и разноцветного лишая, обусловленных дрожжами из состава микробиома слизистых и кожи человека, рецидивы характерны [89,90]. Предполагается, что реинфекция вызывается тем же штаммом гриба-возбудителя, что и первый эпизод дерматофитии, свидетельствуя о той же неполной санации, но на более продолжительных сроках наблюдения. Рецидив онихомикоза, которому посвящаются специальные работы, считается продолжением исходного эпизода, например при отсутствии или ошибках микологического контроля излеченности [91,92].

Фармакокинетические проблемы противогрибковой терапии могут послужить причиной микробиологической резистентности. Так, низкая комплаентность, недостаточные дозировки антимикотика или неполное его поступление в очаг инфекции теоретически могут обусловить развитие приобретенной микробиологической устойчивости у грибов, подвергающихся достаточно длительной противогрибковой экспозиции [93, 94].

В клинике глубоких и оппортунистических микозов необходимость такой экспозиции обычно обусловлена иммунодефицитным состоянием пациента, препятствующим санации и при исключении врачебных ошибок или дефектов антимикотика [53].

В клинике поверхностных микозов продолжительная экспозиция антимикотика рекомендована для лечения поверхностных микозов (недели), и тем более – онихомикоза (месяцы) [95, 96]. Причиной недостаточной концентрации наружного антимикотика могут стать дополнительные факторы: качество лекарственной формы (содержание активной молекулы, тип основы), неверный выбор лекарственной формы или способа ее аппликации. Некоторые составы с противомикробным действием

регистрируются как уходовые средства, для которых типичны более низкие концентрации активных молекул [97].

Неизвестно, насколько многокомпонентные фармацевтические композиции, используемые в дерматологии и содержащие в своем составе антимикотики (как правило, имидазолы), обеспечивают поддержание фунгицидных концентраций активных молекул в эпидермисе, наравне с «чистыми» антимикотиками с тем же номинальным содержанием этих молекул (обычно 1 или 2% массы). В то же время, известны лабораторные эксперименты по длительной экспозиции нафтифина в отношении культур возбудителей микозов, показавшие, что резистентность к этому препарату не развивается [98].

Классификацию сложившихся представлений о действии антимикотиков и определений резистентности мы привели в табл. 3.

Как видно из табл. 3, представления о действии антимикотиков и микологической резистентности зависят от контекста их использования разными авторами и условий наблюдения. Рассмотрим же то, как сегодня объясняют молекулярные механизмы резистентности у возбудителей поверхностных микозов.

**Таблица 3. Общие представления о действии антимикотиков и концепции резистентности**

Контекст	Уровень представления	Фунгицидность	Фунгистатическое действие	Устойчивость (резистентность)
Эксперимент (in vitro)	Отдельная клетка гриба	Гибель клетки в период наблюдения	Остановка размножения, возможная гибель в дальнейшем	Наличие мутации обеспечивает сохранение жизнеспособности клетки и размножения
Микробиологическая лаборатория (in vitro)	Группы клеток – колонии, культура выделенного штамма	Отсутствие роста колоний	Постоянная задержка роста колоний	Постоянный рост всех колоний (резистентность), Повторяющееся выживание до 1% колоний (гетерорезистентность), Непостоянный рост более 5% колоний (толерантность), «отстающий» рост
Клиника или модель (in vivo)	Все клетки возбудителя в макроорганизме	Полная санация, микологическое излечение до выведения антимикотика	Постепенная санация в зависимости от защитных сил макроорганизма	Неэффективность лечения (резистентность), рецидив инфекции (персистенция)



### Молекулярные механизмы микробиологической резистентности

Практически все современные антимикотики, широко используемые в дерматологии, оказывают преимущественно фунгистатическое действие на клетки возбудителей, поскольку его мишенью служит цепочка биосинтеза эргостерина – строительного материала мембраны гриба.

Аллиламины, азолы и аморолфин действуют на разные звенья этой цепи – ферменты, задействованные в превращениях разных стадий предшественников эргостерина). В литературе такие ферменты могут называть по кодирующим их генам, описанным у дрожжей. Например *ERG1 (SQLE)* кодирует эпоксидазу сквалена Erg1 – мишень действия аллиламинов, а *ERG11 (CYP51)* кодирует Erg11 – деметилазу ланостерина – мишень действия азолов [99].

Фунгицидное действие этих препаратов обычно является кумулятивным и связано, в том числе, с накоплением прекурсоров эргостерина в клетке гриба. Отсутствие фунгистатического эффекта может объясняться недостаточным взаимодействием молекул антимикотика с ферментом-мишенью внутри клетки, при достаточной концентрации препарата вне клетки. Отсутствие фунгицидного эффекта может объясняться адаптацией клетки гриба к стрессу и повреждениям, индуцированным

накоплением промежуточных продуктов метаболизма, так называемым системам «детоксикации» [100]. Известна способность грибов-возбудителей модулировать под действием сублетальных концентраций антимикотиков экспрессию генов, ответственных за транспорт и отток молекул антимикотиков и другие процессы, могущие быть связаны как с адаптацией, так и с «недостижением» мишени, что обычно характеризуется как толерантность, а не резистентность [100].

Резистентность описана и для полиеновых антибиотиков, связывающихся непосредственно с эргостерином мембраны. Так, мутации генов, кодирующих ферменты синтетической цепи эргостерина, или пониженное его содержание в мембране связывают с устойчивостью к амфотерицину В [101].

Механизмы резистентности к современным антимикотикам известны уже более двух десятилетий, при этом наиболее изучена резистентность к азолам, особенно в отношении *Candida spp.* Не все из известных молекулярных механизмов изучены у дерматофитов [102].

Эти механизмы можно свести к причинам, по которым не происходит достаточного взаимодействия молекулы препарата с ее мишенью, либо к тем причинам, которые делают это состоявшееся взаимодействие неэффективным (табл. 4).

**Таблица 4. Известные механизмы резистентности дерматофитов**

№	Механизм	Молекулярные основы и наиболее известные гены	Описана у видов	К каким препаратам
1.	Недостаточное поступление	Образование биопленок	<i>T. mentagrophytes</i> <i>M. canis</i>	Азолы, тербинафин, гризеофульвин
2.	Усиленный отток	Сверх-экспрессия <i>TruMDR</i> Сверх-экспрессия <i>MFS1</i> Сверх-экспрессия <i>PDR, MDR</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. benhamiae</i> <i>M. canis</i>	Азолы, тербинафин, гризеофульвин
3.	Трансформация (деградация) препарата	Сверх-экспрессия <i>salA</i> [103]	<i>T. rubrum</i>	Тербинафин
4.	Модификация мишени	Мутации <i>SQLE (ERG1)</i> с заменой аминокислот [104] Мутации <i>ERG11</i> [105] Мутации с двойной заменой <i>ERG1</i> и <i>ERG11</i> [76, 106]	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. tonsurans</i> <i>T. mentagrophytes</i>	Тербинафин Тербинафин и азола
5.	Амплификация мишени	Сверх-экспрессия <i>TimCYP51B</i> [107,108]	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i>	Азолы
6.	Адаптация к стрессу (толерантность)	Сверх-экспрессия генов, кодирующих белки теплового шока	<i>T. rubrum</i>	Тербинафин Ундециленат Азолы

В табл. 4 все, кроме последнего, механизмы, сводятся к нарушению эффективного взаимодействия препарата и его мишени – из-за недостатка/деградации молекул препарата внутри клетки (1-3) или избытка/изменения (4-5) молекул мишени.

Описанные на сегодня у дерматофитов «мириады» [109] механизмов резистентности получены в отдельных исследованиях у групп штаммов, которые могут давать повышенные МПК по сравнению с остальными, и/или выделяются от больных с «резистентной дерматофитией» – то есть преимущественно от больных атипичными и хроническими ее формами, не отвечающими на лечение антимикотиками, например на полуострове Индостан [110,111]. Трудно хотя бы приблизительно судить о том, какая доля штаммов *T. rubrum* или *T. mentagrophytes*, имеющих тот или иной механизмы резистентности, находится в популяции пациентов, даже для весьма ограниченного ареала, района, где еще не проводились исследования хотя бы с особыми выборками. Для этого, например, может оказаться недостаточным даже сплошное тестирование с помощью мультиплексной ПЦР – поиск по списку нескольких известных мутаций [112].

Клинически значимым, бесспорно, является обнаружение мутаций у некоторых *Trichophyton* на фоне аномально высоких МПК в культуре, полученных от больных с распространенной дерматофитией, безуспешно леченных продолжительными курсами системных антимикотиков, однако такие случаи многоуровневой или геномной верификации факта резистентности пока немногочисленны [113,114], тем более при ониомикозе [115].

Поскольку истинная противогрибковая устойчивость обычно считается врожденной, наследуемой и связана с мутациями, интересны причины и факторы, которые приводят к селекции и распространению в природе или популяции больных устойчивых штаммов грибов. В клинике инвазивных и внутрибольничных микозов к ним относят длительные сроки экспозиции антимикотиков на фоне иммунодефицитных состояний, что может обусловить приобретенную резистентность, например у *Candida albicans*.

Развитие приобретенной устойчивости у штамма возбудителя в ходе лечения какой-либо из форм дерматофитии у отдельного пациента сегодня сложно предсказать. Большинство антропофильных дерматофитов имеет клональную природу [116,117]. Распространение истинно резистентной дерматофитии представляется как

постепенно растущая выявляемость штаммов (клонов), устойчивых к какому-либо антимикотику. Это наблюдение может быть связано как с ростом доли устойчивых штаммов в популяции, так и с интенсивностью и методами поиска таковых (определение МПК к каким-либо антимикотикам или конкретным генов, связанных с известными механизмами резистентности). Однако недавно мутации *SQL* с перестановками аминокислот, обуславливающие резистентность, были выявлены в эксперименте с 18-месячной экспозицией возрастающих концентраций антимикотика культуры «дикого типа» *T. rubrum* [118].

Описанным для инвазивных (аспергиллез), но значимым и для поверхностных микозов может оказаться такой экологический фактор, как широкое применение промышленных азольных соединений (дифеноконазол, пропиконазол и др.) в сельском хозяйстве для защиты культурных растений от фитопатогенных грибов [10]. Ежегодный объем использования агропромышленных имидазолов составляет десятки тысяч тонн, период полураспада этих соединений в почве составляет до 120 дней, делая весьма вероятной их экспозицию в антропоценозах [119]. Возможным механизмом такой «агро-резистентности» считают повышенную экспрессию *CYP51A*, связанную с амплификацией и изменениями фермента-мишени, общей для всех азолов – в том числе всех распространенных наружных антимикотиков [120]. Устойчивые штаммы выявляются при этом у пациентов, ранее не получавших лечение противогрибковыми препаратами [10].

Этот дополнительный фактор позволяет нам еще раз задуматься о возможных противоречиях, связанных с наиболее массовым использованием доступных имидазольных антимикотиков, в том числе безрецептурного отпуска, особенно характерным для стран «глобального Юга» [121]. Опыт исследований резистентности кожных стафилококков к антибиотикам местного действия учит нас тому, что чем шире используется противомикробный препарат, тем более вероятна резистентность к нему у микробов [14]. Поиск резистентных штаммов по МПК нескольких антимикотиков системного применения и отдельным мутациям зачастую ведется без учета массовой экспозиции человечества имидазольным соединениям – препаратам с единым механизмом действия, используемым глобально в течение полувека. Предварительная оценка нами отпуска всех наружных лекарственных форм имидазольных антимикотиков в аптеках России за последние 20 лет указывает на почти 8 миллионов упаковок в

год, из них до 6 млн. упаковок в год клотримазола, синтезированного в 1969 году [122]. Эти цифры не включают комбинированные наружные формы, содержащие МНН имидазолов (обычно – клотримазол) и массово отпускаемые вагинальные формы, зачастую включающие ту же молекулу.

Ведущим механизмом резистентности к азолам у грибов считается усиленное выведение (эффлюкс) препарата вовне клетки, называемое также активным экспортом. Антимикотики поступают внутрь клетки в ходе пассивной диффузии, а отток требует энергии АТФ и обеспечивается многими молекулярными комплексами «насосов» (efflux pumps) семейств ABC и MF, кодируемыми генами типа *CDR*, *MDR*, *PDR* и *FLU* [10,123]. Эти молекулярные механизмы реализуют и полирезистентность, выводя несколько препаратов, преимущественно одного (азолы), но и иногда и сразу нескольких классов.

В последнее время у дерматофитов описаны также точечные мутации *ERG11* (кодирующий 14-а-деметилазу ланостерина CYP51), приводящие к устойчивости к азолам по механизму модификации мишени и ранее описанные у некоторых возбудителей кандидоза, аспергиллеза и криптококкоза [124]. В недавнем исследовании из Бангладеш со штаммами разных генотипов *T. mentagrophytes* (в основном var. *indotineae*) была выявлена резистентность как одновременно к итраконазолу и тербинафину (двойные мутации *ERG1* (Ala448Thr) и *ERG11* (разные), так и только к итраконазолу. При этом у части устойчивых к итраконазолу штаммов не нашли мутаций *ERG11* [111].

Связь мутаций *ERG1* и *ERG11* у индийских вариантов комплекса *T. mentagrophytes* [125] демонстрируется не всегда, и в настоящее время эволюция устойчивости к азолам и тербинафину считается независимой. Описан штамм *T. mentagrophytes* с множественными мутациями *ERG1*, *ERG3*, 4, 11, а также *MDR* и *MFS* [126]. В целом масштаб резистентности к азолам у возбудителей дерматофитии может оказаться серьезно недооцененным [127].

### Эпидемиология и угроза нарастающей резистентности

В случае антропонозной дерматофитии источником заражения является больной человек. Эффективное лечение больных микозами приводит к тому, что из общей массы чувствительных и резистентных (имеющих какую-либо мутацию) клонов возбудителей с большей вероятностью остаются резистентные, которые передаются следующим хозяевам (новым пациентам) при

заражении и так распространяются в популяции. Молекулярно-генетические исследования в США подтвердили преимущественно внутрисемейную передачу преобладающих форм дерматофитии, ранее выявленную в российских эпидемиологических проектах [128,129]. Семейный характер могут иметь и случаи генерализованной дерматофитии с полирезистентностью [114]. Описаны случаи передачи разных штаммов *T. mentagrophytes* при половых семейных и случайных контактах, связанных с миграцией и туризмом [130,131], в Индии супружеская передача обычно описывается как заражение женщин от мужчин со стероид-модифицированной *tinea genitalis* [132,133]. Представляет интерес передача резистентных штаммов в профессиональных группах, например у борцов при так называемой *tinea gladiatorum* [134].

Начиная примерно с 2018 года, в зарубежной литературе стали появляться публикации, посвященные случаям резистентной к лечению дерматофитии, характеризуемым как вспышка [135], эпидемия [136, 137] или даже «великая индийская эпидемия дерматофитии» [138] и «зарождающаяся пандемия» [139]. Мы дали оценку этим публикациям в работах 2021-2023 гг., полагая тогда, что ситуация в целом найдет свое объяснение и разрешение [62,140]. Тем не менее, количество публикаций, посвященных «резистентной» дерматофитии и «проблеме *tinea indotineae*», после этого выросло: только в базе данных Pubmed по данному запросу за 2021 год выдается 2 публикации, за 2022 – 14, 2023 – 18, а 2024 – уже 49. И в литературе, и в выступлениях разных авторов формируется подобие картины планетарного распространения небывалого ранее типа дерматофитии «индийского» происхождения, обусловленного новым видом *Trichophyton indotineae*, который вызывает нетипичные клинические проявления и почти всегда связан с устойчивостью к лечению противогрибковыми препаратами, прежде всего – с несколькими мутациями, приводящими к неэффективности тербинафина [141]. Как правило, такие утверждения сопровождаются демонстрацией географических карт с указанием стран, где регистрируются штаммы возбудителя с конкретными мутациями SQLE [142,143]. Драматический сценарий «угрозы супер-возбудителя», интересный, в том числе, и средствам массовой информации, не является чем-то новым в медицинской микологии [139]. Однако алармистские нарративы с общими призывами к действию, основанные на так называемой «индийской истории» (Indian story), [143]

на поверку оказываются песнями скорее «варяжского», а не «индийского гостя» - их авторские коллективы представлены учеными развитых стран Запада [106,135,144,145,146].

Постараемся разобраться в противоречиях, которые возникают при обобщении разных эпидемиологических данных по резистентной дерматофитии в течение последних 5 лет.

Прежде всего, не совсем корректным мы полагаем представление о некоем новом виде (*Trichophyton indotineae*) [124], одновременно и высоковирулентном (или даже гипер-вирулентном) [143,147], и высокорезистентном к какому-то антимикотику (тербинафин, в связи с мутацией *SQL*), быстро распространившемся в Индии и затем, уже после 2017 года, в связи с миграцией населения, выявляющемся в других странах [148].

Во-первых, выделенные штаммы так называемого *T. indotineae* [115] относятся к VIII генотипу, называемому «индийским», комплекса *T. mentagrophytes* / *T. interdigitale*, содержащего и антропофильные, и зоофильные штаммы более двадцати разных генотипов, описываемых чуть ли не ежегодно [149,150]. Ранее И.М. Пчелин и S. Taghipour отнесли генотипы комплекса III и VI к «европейским», V и VIII к регионам Азии и Океании, а I, II и XXIV – к «космополитическим», причем для II генотипа было характерно выделение из очагов *tinea pedum et unguium*, V – *corporeis*, а VIII – *cruris* [151]. «Классический» *T. mentagrophytes* вызывает *tinea capitis* типа эктотрикс.

Различия генотипов выявляются только при использовании одной из методик генетического секвенирования с помощью ITS (внутренние транскрибируемые спейсеры). Устойчивых фенотипических различий между этими штаммами нет, и чем больше их пытаются найти, тем большую вариацию получают [147]. До настоящего времени невозможно различить, например, *T. interdigitale* и *T. indotineae* с помощью культивирования, физиологических тестов, ПЦР а, возможно и MALDI-TOF спектрометрии [152]. В связи с этим и мы ранее [153], и зарубежные авторы [154] предложили отказаться от спекулятивного названия и выделения нового вида без твердых генетических и биологических оснований. Геномы «классического» *T. mentagrophytes* и его антропофильных вариантов *interdigitale* и *indotineae* идентичны более чем на 95% [116]. Чешскими авторами показано, что методика ITS-секвенирования в отношении *T. mentagrophytes* не является надежной, и на основании MSLT (мультилокусное секвенирование) предложено называть новый «вид» вариантом *T. mentagrophytes* var. *indotineae* [150].

Какова природа этой группы штаммов, если не выделять ее в отдельный вид? Лишь условно VIII генотип *T. mentagrophytes* можно назвать «индийским». В настоящее время относящиеся к нему штаммы идентифицированы: у пациентов, никогда не бывавших на полуострове Индостан; у животных в ряде европейских стран; в образцах *T. mentagrophytes*, депонированных ранее от пациентов из других регионов [148,155]. Неясно, насколько var. *indotineae* можно считать лишь недавно возникшим, так называемым «эмергентным» видом, поскольку генотипирование музейных и депонированных культур указывает на его встречаемость в Азии, Австралии и Европе уже в 2004-2013 гг. [148,149].

И *T. interdigitale* (генотипы I и II комплекса *T. mentagrophytes*, также X-XII [156]), и *T. indotineae* (тип VIII), представляют собой смесь (группы, наборы) клонов (clonal offshoots), эволюционировавших как паразиты человека и утративших способность к рекомбинации в неопределенно далеком прошлом [147,148]. То, что часть комплекса *T. mentagrophytes* представлена зоофильными видами, которыми человек может заразиться, например, от грызунов, а другая часть – *T. interdigitale* – представлена антропофильными клонами, давно известно. Непонятна предлагаемая зарубежными авторами трактовка перехода *T. indotineae* от зоофильного к антропофильному паразитизму и заразительности от человека – то ли как феномен эволюции, творящейся прямо на наших глазах, то ли как доисторический факт, связанный с одомашниванием животных человеком [116]. Предположено, что «классический» *T. mentagrophytes* (III генотип) с наибольшим фенотипическим разнообразием и способностью к рекомбинации лучше подходит на роль предка тех штаммов, которые относят к антропофильным вариантам *interdigitale* и *indotineae* [147]. Филогенетическая деривация var. *indotineae* от остального комплекса вида могла даже предшествовать обособлению var. *interdigitale* тысячелетия назад [150].

Во-вторых, картина быстрого появления и глобального распространения нового резистентного вида дерматофита в течение последних 5 или 10 лет представляется неправдоподобной. Более вероятны массовые факты регистрации штаммов VIII генотипа *T. mentagrophytes* сразу после внедрения методики ITS-секвенирования, на фоне интенсивного определения возбудителей, связанного с резистентными, т.е. не поддающимися лечению, случаями дерматофитии, или по иной причине. То, что в последние годы разные типы комплекса *T. mentagrophytes* выде-



ляются от пациентов в Индии и других жарких странах чаще, чем *T. rubrum*, типичного для стран с умеренным и холодным климатом [136], возможно, и не является признаком фундаментальной смены этиологии. Превалирование *T. mentagrophytes* (var. *interdigitale*) над *T. rubrum* может считаться характеристикой теплых стран на разных континентах [140].

Кроме того, Индия – и в целом полуостров Индостан – населены разными народами, с их бытовыми и культурными особенностями, социальными различиями, разными степенью урбанизации и развитием животноводства, да и включают разные климато-географические зоны. Исследования индийских авторов показали, что в ряде регионов страны в последнее десятилетие доминируют не *T. mentagrophytes*, а *T. rubrum* или *T. verrucosum*, или *T. violaceum* [157,158], или отмечается схожая встречаемость *T. mentagrophytes* и *T. rubrum* [159].

Если предполагать глобальное распространение некоторых штаммов *T. mentagrophytes* «южного происхождения» в связи с миграциями населения, то следует вспомнить о том, как миграция из Азии и Африки примерно за 30 лет обусловила лидерство *T. rubrum* в этиологии дерматофитии в развитых странах Северного полушария в середине XX века [160]. До 1970-х гг. в нашей стране в картине микозов стоп и гладкой кожи доминировала именно эпидермофития, т.е. *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*. «Перетасовки» списков региональных возбудителей дерматофитии спустя несколько десятилетий в целом ожидаемы [140,161]. В самой Индии не проводилось эпидемиологических исследований, позволивших бы оценить заболеваемость отдельными формами дерматофитии за прошедшие десятилетия, как собственно, и в других макрорегионах [162].

В этой связи объяснимо появление *T. mentagrophytes* var. *indotineae* (VIII генотип) и у нас в России – как от петербургского пациента, посетившего Индию (2017), так и от двух московских, не выезжавших туда (2024) [141, 163]. Неизвестны распределение генетических вариантов *T. mentagrophytes* у современных российских пациентов и даже удельный вес всего комплекса *T. mentagrophytes* в этиологии дерматомикозов в нашей и других развитых странах за последние десятилетия. Сообщения о выделении в культуре *T. mentagrophytes* var. *gypseum* отечественных авторов могут на самом деле описывать зоофильные виды комплекса *T. benhamiae* или *T. quinckeanum* [164].

Иными словами – сложно предсказать, сколько условно «индийских» штаммов – одной из

разновидностей *T. mentagrophytes* – может находиться в популяции (отдельном регионе или глобально) сегодня, либо находилось в 2017 или 1917 г. Для этого потребовались бы сплошное культивирование возбудителей микозов кожи с ITS-секвенированием, и ретроспективный скрининг большого числа коллекционных штаммов.

Многочисленные случаи в Индии могут отражать масштаб миллиардного населения этой страны и интерес исследователей к проблеме неудачного лечения дерматофитии, как и выявление var. *indotineae* в других странах – миграцию из данного региона [141]. В то же время, плотность населения рассматривается как фактор селекционного давления и на других возбудителей антропонозной дерматофитии, например городского населения – в отношении *T. rubrum*, что связано с массовым использованием антимикотиков в развитых странах [165]. Если среди «индийских» антропофильных вариантов *T. mentagrophytes* действительно находится больше резистентных штаммов, чем у штаммов остальных генотипов, то со временем их могут чаще выделять при дерматофитии, поскольку чувствительные штаммы будут устраняться при излечении больных как источника инфекции. Смесь антропофильных клонов, относимых к какому-либо генотипу, может содержать штаммы носителей разных, давно и случайно возникших мутаций, ассоциируемых с резистентностью. Ранее предполагалось, что некоторые индийские штаммы *T. mentagrophytes* сохраняют потенциал скрещивания и распространения резистентных аллелей в популяции [135].

В-третьих, неудачи в лечении дерматофитии, истинная микробиологическая (микологическая) резистентность ее возбудителя, его генотип и наличие какой-либо мутации как механизма резистентности, могут быть, а могут и не быть взаимосвязаны. Не все штаммы var. *indotineae* оказываются резистентными, например к тербинафину, если понимать под резистентностью существенное отклонение вверх от средних показателей МПК по той же лаборатории. Устойчивость var. *indotineae* в целом характеризуется скорее как не сплошная, но бимодальная [166]. В наиболее масштабном многоцентровом исследовании от индийских пациентов с дерматофитии были выделены штаммы *T. mentagrophytes* var. *Indotineae*, 76% из которых оказались резистентными к тербинафину, на фоне 57% резистентности выделенных штаммов *T. rubrum* [106]. Двумя годами ранее в Индии встречаемость устойчивых штаммов *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* оказалась сопоставимой на уровне 14–17% [167].

Большую частоту встречаемости высоких МПК для какого-либо вида или генотипа можно ожидать в исследованиях, специально отбирающих штаммы возбудителей, выделенные от неудачно леченных больных [168]. В отдельных работах приводятся данные о выявлении единичных, реже десятков фактов устойчивости, к разным антимикотикам. В связи с различиями методик определения противогрибковой чувствительности данные разных лабораторий не удается сопоставить, имеется большой разброс данных [144,159].

Нельзя представить var. *indotineae* и как исключительного носителя одной или нескольких уникальных «резистентных» мутаций, например связанных с перестановкой аминокислот в SQLE. Только этот тип точечных мутаций насчитывает более десятка разных замен аминокислот, которые могут выявляться у разных видов дерматофитов с разной частотой [107,137,169,170,171]. Наиболее часто встречаются замены F397L и L393S [104,111,172].

Некоторые замены, например, Ala448Thr, связаны с повышенной чувствительностью к тербинафину [107], но устойчивостью к итраконазолу [111]. Поиск конкретных мутаций SQLE среди штаммов с повышенными МПК иногда оказывается неудачным, поскольку резистентность обуславливается иными, в том числе, возможно, еще не описанными механизмами [167,173]. Некоторые из этих мутаций коррелируют с неудачным лечением дерматофитии и подтверждаются аномально высокими МПК для тербинафина, а некоторые не подтверждаются или не могут объяснить неудачное лечение [111,171]. У штаммов «индийского» генотипа *T. mentagrophytes* встречаются другие механизмы резистентности, в том числе к азолам и гризеофульвину [60]. Не исключено, что те же самые механизмы резистентности и мутации, например, с заменами аминокислот в SQLE, могут быть выявлены с сопоставимой частотой и у других вариантов или видов дерматофитов, например в странах, где преобладает *T. rubrum*, и десятилетиями используются аналогичные антимикотики [174].

Тестирование устойчивых к тербинафину (рост в присутствии 0,2 мкг/мл) европейских изолятов разных *Trichophyton* выявило у штаммов *T. rubrum* 10 мутаций с заменами аминокислот в SQLE и 3 мутации с делецией [39]. В Дании наличие мутаций SQLE у *T. rubrum* выявлялось реже (40%), по сравнению с var. *indotineae* (все 5 штаммов, выделенных в 2019-2020), не всегда сопровождаемая МПК выше ESOFF. Фенотипическая резистентность к тербинафину (56% у *T. rubrum*) проявлялась примерно в 60% генотипической. При этом

были выявлены 3 штамма *T. rubrum*, устойчивых к итраконазолу и вориконазолу [168].

Мутации, в том числе с заменами аминокислот SQLE (F397L) найдены при индукции резистентности *in vitro* в течение 18 мес. экспозиции тербинафина в культуре *T. rubrum* [118].

Призывы проверять все случаи клинически неудачного лечения по списку из нескольких мутаций [141] без определения МПК мы считаем пока недостаточно обоснованными в связи с многообразием механизмов резистентности. Тем не менее, такой поиск недавно позволил «выявить» резистентность у антропофильных видов комплекса *T. mentagrophytes* (var. *interdigitale* и *indotineae*) и *T. rubrum* в Италии с помощью набора из 5 праймеров для мультиплекс-ПЦР «Dermagenius». При общей доле любых мутаций с перестановками SQLE в 5% они встречались с почти равной частотой у *T. rubrum* и var. *interdigitale* (по 1 случаю на 60 и 88 культур), но существенно чаще у var. *indotineae*: у 6 из 12 культур, и не были найдены в немногих культурах *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. verrucosum* и зоофильных вариантов *T. mentagrophytes* [175].

С учетом этих противоречий, отвечая на вопросы о том, «кто виноват» в развитии резистентной дерматофитии – грибок (новый устойчивый возбудитель), человек (не соблюдающий назначения больной или ошибочно лечащий его врач) или лекарство (неэффективный антимикотик) [132], мы вынуждены исключить нового возбудителя как единственную или даже главную причину неудачного лечения – за недостатком улик. Но что послужило поводом к активным исследованиям резистентных видов, штаммов или мутаций дерматофитов? Почему в Индии стали искать резистентных возбудителей?

### **Индийский сценарий, или невыученный урок**

Исследованиям, выявившим значительную долю var. *indotineae* в Индии, а затем и ряде других стран этого региона, и встречаемость мутаций, обуславливающих неэффективность лечения, предшествовали сообщения индийских авторов о массовых проблемах лечения дерматофитии.

В начале 2017 вышла редакционная статья в Индийском журнале дерматовенерологии, где дерматофитию, как в известном манифесте, назвали «бродячим призраком, преследующим индийских дерматологов». Авторы признали, что инфекция, некогда считавшаяся банальной, теперь труднее распознается и лечится, сопряжена с рецидивами и встречается чаще. Эти проблемы не нашли отражения или были обойдены в эпидемиологических

и клинических исследованиях и рекомендациях, а сложившаяся в Индии практика лечения дерматофитии была оценена как хаотическая [132]. Перечень трудностей ведения больных с дерматомикозами, приводимых индийскими дерматологами и другими зарубежными авторами [148], суммируем и раскроем ниже по пунктам.

#### **А. Распространение воспалительных форм антропонозной дерматофитии.**

Эти формы *tinea corporis et scuris* противопоставляются традиционной картине руброфитии с микозом стоп, с одной стороны, и зоонозной дерматофитии с другой, указывалось на высокую контагиозность, возможный половой путь передачи [176].

#### **В. Атипичные формы и локализации сыпи.**

Такие формы включали *tinea pseudoimbricata* (кольцо в кольце), *tinea faciei*, *tinea barbae*, *tinea genitalis et glutealis*, распространенные сыпи (*tinea generalisata*), стероид-модифицированные сыпи (*tinea incognito s. indecisiva*) [138].

#### **С. Злоупотребление фиксированными комбинациями ТГКС.**

Фиксированные комбинации, содержащие, помимо антимикотика, высокопотентные кортикостероиды, отпускались без рецепта и активно использовались населением для купирования воспалительных явлений дерматофитии.

#### **Д. Заурядность хронических и рецидивирующих форм.**

При отсутствии единого определения хронической инфекции или рецидива указывалось на сохраняющиеся спустя 6 мес. после начатого лечения клинические признаки дерматофитии

#### **Е. Торпидность к лечению, включая неэффективность системной терапии.**

Настораживающим фактом явилась неудача «терапии первой линии», т.е. курсовое лечение таблетками тербинафина распространенной дерматофитии, ранее неудачно леченной наружными антимикотиками [177,178].

#### **Ф. Избыток противогрибковых лекарственных форм и произвольное их использование.**

Либерализация фармацевтического рынка привела к появлению малоисследованных композиций и лекарственных форм, не имеющих доказательного опыта терапии дерматофитии, но произвольно используемых врачами, в том числе в режиме комбинированной терапии [132,148].

В 2019 г. исследование с 129 штаммами *T. mentagrophytes*, выделенными от индийских пациентов с разными формами дерматофитии, выявило повышенные МПК к тербинафину у 36%, к флуконазолу у 39,5% и к гризеофульвину в 56%, ко всем трем антимикотикам – у 3% [135]. Их генотипирование позволило предположить особую генетически близкую популяция (кладу) индийских вариантов *T. mentagrophytes* (в последствии *var. indotineae*). Однако клинические характеристики и результаты наблюдения и лечения пациентов авторами указаны не были. Последующее выделение и типирование возбудителей от пациентов с проблемами типа В-Е не всегда приводило к обнаружению *var. indotineae*, мутаций SQLE или определению аномально высоких МПК. Значительная вариация этих показателей указывает на наличие в популяции «проблемных» пациентов штаммов как резистентных, так и дикого типа [137].

Индийскими авторами предложено осторожнее относиться к определению резистентной дерматофитии в связи с недостатком надежных эпидемиологических данных и отсутствием клинических пороговых значений [179]. Предложен термин «торпидная дерматофития» (*recalcitrant dermatophytosis*) [177,178]. Рассмотрим не микробиологические, а клинико-эпидемиологические причины перечисленных выше проблем.

Участившиеся наблюдения *tinea corporis et scuris*, обусловленные антропофильными возбудителями, могут объясняться, в том числе, типичной для жарких стран эпидемиологической структурой дерматофитии, отличной от стран Севера, где преобладают невоспалительные формы руброфитии или зоонозной *tinea capitis*. Традиционной для полуострова Индостан и вообще для тропиков являются формы, характеризующиеся как *tinea inguinalis* (так называемый «зуд касты мужчин-прачек» Dhobi itch, инфекционная природа которого оспаривается [180]), *glutealis*, *genitalis*, *scrotum*, *genito-cruralis* и др. Классификация этих форм и термин *tinea scuris* вызывают дискуссию [130], в настоящее время обсуждается половой путь передачи возбудителя [130,181] и даже профессиональная *tinea genitalis* у работниц коммерческого секса [131]. Более частая встречаемость разных вариантов микоза в данной локализации может быть связана с изменившимися подходами к гигиене интимных зон, эпиляцией и использованием кортикостероидов в связи с выраженными субъективными ощущениями. В отличие от руброфитии, поражение паховой области вариантами *T. mentagrophytes* не связано с аутоинокуляцией [182,183].



Следует учесть, что в большинстве стран мира нет всеобщей системы диспансеризации населения и отслеживания заразных форм дерматофитии дерматологической службой. Законодательные акты, обязывающие врачей рапортовать обо всех случаях дерматофитии, в ряде стран Запада только вводятся по итогам «индийской эпидемии» [175]. В нашей стране эта система работает почти сто лет, обеспечив победу, в частности, над актуальной для развитых стран антропонозной *tinea capitis* [184]. Регистрация таких форм дерматофитии ведется по обращаемости населения к врачам, которая может вырасти на фоне неэффективности самолечения комбинированными препаратами.

Нельзя исключить и миграции в города с повышением региональной плотности населения, ухудшения социально-бытовых условий, вынужденной миграции, климатических изменений [143]. Патогенетические факторы, способствующие микозу стоп – преобладающей в странах Севера форме дерматофитии – гидратация и мацерация кожи – едины и для форм дерматофитии в жарких странах, только вместо теплой и тесной обуви на их месте оказываются жаркий климат, повышенная влажность, тесная одежда, и региональные особенности личной гигиены и быта [185].

Атипичные формы дерматофитии, описываемые ранее как *tinea incognito* или *tinea pseudoimbricata*, известны давно и представляют стероид-модифицированную дерматофитию гладкой кожи [186, 187]. Генерализация сыпи может идти как *per continuitatem* на фоне индуцированной кортикостероидами локальной иммуносупрессии [138], так путем аутоинокуляции. Для воспалительных форм дерматофитии обусловленных штаммами комплекса *T. mentagrophytes*, характерен зуд и экзематозные сыпи (микиды) по типу *id-реакций* [188] на антигены возбудителя, менее адаптированного к иммунитету человека, чем *T. rubrum*. Диагностические ошибки, связанные с атипичными формами, могут совершаться как дерматологами, так и врачами общей практики, которые во многих странах занимаются лечением дерматофитии, включая онихомикоз [189]. По нашему мнению, они могут отражать смещение фокуса исследований и образования в дерматологии на изучение хронических иммунозависимых заболеваний и их терапии, зачастую не оставляющее место микологии в повестке научно-практических мероприятий и на страницах профильных журналов.

Злоупотребление фиксированными комбинациями ТГКС, насторожившее индийских дерматологов, подразумевает: 1) применение многокомпонентных средств без достаточных

оснований; 2) безрецептурный отпуск, нерациональное назначение и самолечение; 3) наличие в композиции сверхсильных топических кортикостероидов; 4) эпизодическое использование для купирования воспаления в очаге сыпи без излечения микоза; 5) многолетнее использование. В одной из работ подсчитали, что 81% индийских больных, от которых был выделен *var. indotinea*, использовали многокомпонентные ТГКС для купирования симптомов дерматофитии [136].

Фиксированные кортикостероидные комбинации, называемые «кремами-коктейлями» индийскими авторами, обычно содержат от 3 до 4 компонентов, включая антибиотики и антисептики. Антимикотик в их составе представлен одним из МНН: клотримазол, миконазол, кетоконазол или тербинафин [132,148]. МНН глюкокортикостероидов могут включать мометазон, беклометазон, бетаметазон или клобетазола пропионат. Последний, самый высокопотентный кортикостероид, вызывает наибольшее число нареканий и комбинации с клобетазолом рекомендовано запретить или не отпускать ТГКС без рецепта [148]. Однако безрецептурный отпуск топических кортикостероидов встретил противодействие фармацевтических производителей [138].

Разные авторы указывают на риск развития локального или системного иммунодефицита при обширном нанесении и системной резорбции высокопотентных ТГКС, который может привести к ослаблению иммунной защиты, отсутствию санации и развитию более распространенных форм дерматофитии [190,191]. Предполагается, что кортикостероидные гормоны оказывают метаболическое влияние на рост возбудителей микозов [148,192], однако эти данные также требуют подтверждения. Наглядным примером побочного действия ТГКС являются атрофия кожи и стрии у больных дерматофитией [193,194].

Характерным для нерационального использования фиксированных комбинаций, содержащих ТГКС и антимикотик, является самолечение до обращения к врачу, в том числе по рекомендации фармацевта или врача-недерматолога [138]. Ряд индийских авторов заявляет о том, что тактика использования фиксированных комбинаций при дерматомикозах разработана в странах ЕС, где они отпускаются строго по рецепту и не годится для остальных стран, где разрешен безрецептурный отпуск, в частности – для ряда жарких стран со своими клинико-эпидемиологическими особенностями [138,195].

Гипотезы о том, что многолетнее использование фиксированных комбинаций ТГКС приводит



к селекции устойчивых штаммов, индукции механизмов резистентности грибов за счет действия на них кортикостероидных гормонов, изменению микробиома кожи и ослаблению колонизационной резистентности под действием антибиотиков и антисептиков, нуждаются в проверке. Предположено также, что широкое использование ТГКС способствовало адаптации и «акклиматизации» *T. mentagrophytes* var. *indotinea* к паразитированию на человеке («антропизация») [148].

Хронические и рецидивирующие формы дерматофитии, так называемые *tinea recidivans* и *recalcitrans* описываются на фоне неудачного самолечения кортикостероидами, либо в связи с неэффективностью противогрибковых средств, что может быть обусловлено и микробиологической резистентностью. В качестве причин их развития называют также иммунодефицитные состояния и нарушения эпидермального барьера. Кроме того, часть случаев может на самом деле относиться к реинфекции, в том числе из семейного источника [148].

Неэффективность терапии, обсуждаемая чаще всего, характеризует «препарат выбора» или «первой линии» – системный тербинафин, который был включен в клинические рекомендации многих стран как фунгицидный [136,196] и наиболее эффективный системный антимикотик в дерматологии [197]. При дерматофитии гладкой кожи, стоп или складок, не поддающейся наружной противогрибковой терапии, следовало назначать именно этот препарат, например по 250 мг в сутки в течение 1 недели. При онихомикозе с поражением кистей препарат назначали на 12 недель, стоп – на 16 недель. Недостаточная эффективность этих универсальных схем стала очевидной только спустя десятилетия [198, 199].

Тербинафин стал практически безальтернативным средством для системной терапии онихомикоза во многих англоязычных странах [200]. Основаниями для этого послужили международные клинические исследования, показавшие преимущества тербинафина перед другими системными антимикотиками по эффективности и безопасности [198]. Кроме того, предполагалось, что широкое использование тербинафина дерматологами, в отличие от итраконазола и флуконазола, не окажет селективного давления на резистентность *Candida* spp. [168]. Массовый опыт лечения, эффективность и доступность таблеток тербинафина позволили американским авторам утверждать об экономической нецелесообразности анализов на грибы и возможности эмпирической терапии онихомикозов [201], а

значительная часть западных дерматологов начинала лечение дерматофитии без лабораторного подтверждения диагноза [140].

На этом фоне возросшее число случаев резистентности к тербинафину у штаммов *T. entagrophytes* var. *indotinea* и *T. rubrum* может показаться своего рода «расплатой» за возведение на пьедестал *ultima ratio* единственного системного препарата, синтезированного 40 лет назад. Индийские авторы призывают отказаться от подхода к терапии, основанного на давно принятых международных рекомендациях, и учитывать современную и региональную специфику дерматофитии [132,138].

Доказательный опыт ведения резистентной к тербинафину дерматофитии остается ограниченным. Отдельные сообщения об эффективности продолжительного курсового лечения итраконазолом, назначения флуконазола, вориконазола, позаконазола или гризеофульвина, использование более высоких суточных доз, чередуются со случаями неэффективного лечения и выявлением резистентности к этим препаратам [60]. Подвергаются критике не подтвержденные исследованиями предложения сочетать разные системные антимикотики, множественные комбинации наружных и системных препаратов [195], использовать арсенал терапии инвазивных микозов и другие средства, включая системный изотретиноин [132,198]. Низкая, на уровне 30-50%, комплаентность может вынуждать врачей назначать более продолжительные курсы системной терапии, что несет риск развития резистентности. По результатам опроса индийских дерматологов в 2022 г., большинство врачей (37%) при торпидной дерматофитии и онихомикозе выбрало комбинацию типа «системный азол» + «наружный аллиламин» [202].

Разнообразие лекарственных форм на местном фармацевтическом рынке представляется индийским авторам избыточным в связи с выпуском экзотических препаратов, для которых отсутствуют данные клинических исследований. К ним относятся, в частности, наружные формы итраконазола, флуконазола и амфотерицина В, используемых в системной терапии инвазивных микозов. Выпускаются также оригинальные фармацевтические композиции местного и системного действия с малоизученной фармакокинетикой, например – противогрибковое мыло [132,203]. Малоизученным вопросом является качество этих препаратов. При отсутствии должного контроля и множестве производителей проблемы качества генерических антимикотиков

могут обусловить и неудачное лечение, и развитие резистентности [204].

При наличии большого числа разных МНН имидазолов индийские дерматологи не имеют опыта использования лекарственных форм нафтифина гидрохлорида, они долгое время не были доступны в этой стране, и прошли регистрацию уже после вспышки резистентности [42]. Ожидаемыми преимуществами использования нафтифина индийские авторы назвали быстрое начало действия и надежность микологической санации [42, 203]. Указывалось также на известное из мета-анализа терапии *tinea corporis et cruris* на общее преимущество класса аллиламинов, к которым относится нафтифин, и целесообразность использования аморолфина [205]. Тестирование более 400 индийских штаммов *T. mentagrophytes* показало, что доля устойчивых штаммов (с МПК выше чем у дикого типа, для нафтифина оказалась вдвое меньше, чем у тербинафина [206].

Некоторые индийские авторы рассматривают неудачное лечение вне контекста микробиологической резистентности или неадекватной противогрибковой терапии. Указывается на вирулентность возбудителя, распространенность очагов, ятрогенный иммунодефицит, дефекты кожного барьера или влияние среды [207].

Предложения индийских коллег по борьбе с торпидной и резистентной дерматофитией, пока ограничиваются обменом личным опытом, эмпирическими правилами (например, «правило двоек», кратное увеличение дозировок и продолжительности лечения) и санитарно-гигиеническими рекомендациями, направленными на предотвращение распространения антропонозной дерматофитии [138,140,198,208]. Необходимы новые клинические исследования, подкрепленные микологическими данными, в тех лабораториях, оборудование и кадры которых могут это обеспечить. Урок, который можно было бы извлечь из «индийской истории», пока не выучен дерматологами [132]. Какие выводы сегодня мы можем сделать для России?

### Заключение

Последовавшие одни за другим в последние годы сообщения о росте числа атипичных разновидностей дерматофитии и проблемах в ее лечении в Индии, обнаружении новых вариантов ее возбудителей и резистентных штаммов в разных странах, могут иметь не только временную корреляцию, но и причинно-следственные связи [136]. Однако утверждать о том, что первично – либо появление и распространение в популяции устой-

чивых возбудителей, вызвавшее массовые неудачи в лечении дерматофитии, или хотя бы отчасти само обусловленное неадекватным лечением, либо совокупность проблем борьбы с инфекцией в Индии, обративших на себя внимание международных исследователей и выявившие новые эпидемиологические факты, мы пока не можем.

Обратим внимание на то, что при отличных от индийской этиологии и клинической структуре дерматофитии, характерной для нашей страны, возможны похожие проблемы в ее лечении и возникновение резистентности. У нас также доступны многокомпонентные ТГКС безрецептурного отпуска, нередко и самолечение. Формы *tinea corporis* по типу «кольца в кольце», связанные с наружными кортикостероидами, описаны в России и Казахстане более 10 лет назад [209,210], распространение *tinea faciei* на фоне лечения кортикостероидами – 20 лет назад [211]. В последнее время распространенная дерматофития осложняет лечение генно-инженерными иммуносупрессантами [212].

Высокая частота мутаций *SQLE* у штаммов *T. rubrum*, выявляемая в последние годы, сопоставима с таковой у индийских вариантов *T. mentagrophytes*. Тестирование чувствительности дерматофитов к тербинафину с учетом ECOFF в нашей стране не проводится, попытки отдельных лабораторий изучить ее у выделенных из ногтей *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* по модифицированным методикам указывают на повышенные МПК, но при этом резистентные мутации *ERG1* не выявляются [213]. Единичные факты выявления таких мутаций от пациентов в Москве не имеют данных по чувствительности *in vitro*, а сведения о резистентности основаны на неудачных курсах системной терапии [141]. Эти наблюдения указывают также на ложноотрицательные результаты микроскопии и культивирования современных форм *tinea corporis*, что может быть связано как с использованием многокомпонентных ТГКС, так и с падением качества лабораторной диагностики.

Селективное давление на распространение устойчивых штаммов в популяции «главного отечественного возбудителя» дерматофитии *T. rubrum* или риск индукции резистентности *in vivo*, происходят не только при эпизодическом использовании наружных форм тербинафина или коротких курсов системной терапии распространенной *tinea corporis*. С еще большей вероятностью его можно ожидать при онихомикозе – одной из основных форм дерматофитии, для лечения которого назначаются двух-трехмесячные курсы

перорального тербинафина, рассчитанные на постепенное снижение концентраций препарата в ногте. Неадекватное дозирование, снижение комплаентности или медленное, до 18 мес., отрастание ногтей при лечении онихомикоза могут обусловить длительную экспозицию *T. rubrum* сублетальным концентрациям тербинафина. При системной монотерапии онихомикоза возможна персистенция возбудителя на фоне подногтевого гиперкератоза, характерного для руброфитии, в том числе в так называемых «дерматофитомах» как разновидности биопленки [214]. Способом преодоления такого типа резистентности является использование наружной терапии специальными растворами антимикотиков [215], в России представленных 1% нафтифином [216]. Для лекарственной формы нафтифина «экзодерил» Ю.В. Сергеевым продемонстрировано глубокое проникновение в подногтевые гиперкератотические массы, используя их каналиформное расслоение [217].

Опираясь на данные исследований резистентности, опыт индийских коллег, современную эпидемиологию и сложившуюся практику диагностики и терапии дерматомикозов в России, мы можем дать следующие рекомендации, направленные на предотвращение резистентности и повышение эффективности лечения дерматомикозов:

### **1. Нежелательность эмпирической терапии дерматофитии.**

Диагноз дерматофитии необходимо подтверждать хотя бы КОН-микроскопией патологического материала перед началом любой терапии. Пробная системная терапия тербинафином и итраконазолом, назначение экспериментальных схем ограниченной продолжительности и/или сниженных дозировок пероральных антимикотиков должны быть исключены.

### **2. Совершенствование лабораторной микологической службы.**

Нужны стандарты качества для микроскопии, культивирование дерматофитов, тестирование чувствительности по единой методике. Целесообразно создать 2-3 референтных центра с возможностью молекулярной идентификации и секвенирования для точной идентификации и генотипирования возбудителей микозов.

### **3. Ограничение использования кортикостероидов в терапии микозов.**

Комбинированные ТГКС лучше не использовать в терапии дерматомикозов. Воспалительные явления можно купировать назначением наружных антимикотиков с противовоспалительным

действием – например, 1% крем нафтифина гидрохлорида. Нафтифин оказывает первичное, независимое от противомикробного, противовоспалительное действие [218]. Крем нафтифина купирует симптомы воспаления так же активно, как и комбинации имидазолов с гидрокортизоном [219]. Клинико-микологическое излечение при использовании крема нафтифина наблюдается достоверно чаще, чем при использовании трехкомпонентных ТКГС с клотримазолом [220]. При распространенных формах дерматофитии, сопровождающихся зудом, можно использовать антигистаминные препараты [221].

### **4. Продолжительные сроки наружной терапии.**

Необходимо выдерживать рекомендованную продолжительность терапии. Однодневные схемы терапии микозов стоп следует отменить. Крем нафтифина, назначаемый на 4-6 недель при микозах стоп, по данным мета-анализа с большей вероятностью обеспечивает клинико-микологическое излечение [222]. При необходимости его можно использовать до 8 недель, или до клинико-микологического излечения и еще в течение 1-2 недель.

### **5. Расширение спектра используемых антимикотиков.**

В связи с тем, что документируется в основном устойчивость к тербинафину и азолам, имеет смысл вернуть в арсенал дерматологов препараты с отличным от них механизмом действия, в частности – наружные формы аморолфина, циклопироксоламина, производных ундециленовой кислоты, а также некоторые антисептики. Использование дерматологами новых поколений системных антимикотиков потребует отдельных исследований.

### **6. Лабораторный контроль излеченности.**

Излечение дерматомикозов и онихомикозов следует считать состоявшимся только при получении отрицательных результатов микроскопии. Не исключено, что лабораторный контроль может быть обеспечен ПЦР-диагностикой [141,223].

### **7. Комбинированная терапия антимикотиками разных механизмов действия.**

Следует перенять опыт индийских коллег, назначающих комбинированную терапию в случаях распространенной дерматофитии гладкой кожи или рецидивирующих формах микоза стоп [221], и сделавших выбор в пользу сочетаний типа системный итраконазол + наружный аллиламин [202]. Последним, ввиду наибольшего доказательного опыта его применения [140] и наличию противовоспалительной и антибактериальной активности, может стать нафтифин. Оригинальные препараты нафтифина («экзоде-



рил») имеют наибольшую доказательную базу – количество клинических исследований, демонстрирующих его превосходную клиническую эффективность по сравнению с имидазолами [140]. При онихомикозе, с целью профилактики резистентности, представляются разумными комбинации типа итраконазол + раствор нафтифина или тербинафин (флуконазол) + лак аморолфина с подключением местного препарата через несколько месяцев после окончания системной терапии [96]. При выборе наружных форм следует отдавать предпочтение оригинальным фармацевтическим композициям с изученной фармакокинетикой в коже и ногте.

#### 8. Выявление и лечение семейных источников, диспансерное наблюдение и учет.

Преимущественное распространение антропонозной дерматофитии в семейном окружении требует проведения не только санитарно-гигиенических мероприятий, но и выявления инфекции у контактов больного. Целесообразным пред-

ставляется и диспансерное наблюдение в течение 2 лет (как при хронической трихофитии) пациентов с дерматофитией гладкой кожи, у которых была документирована неэффективность системной терапии тербинафином или итраконазолом. Имеет смысл учитывать и сообщать сведения о микозах гладкой кожи и стоп (в т.ч. дерматофития неуточненная), устойчивых к курсовой системной терапии антимикотиками, наряду с данными о трихофитии.

Помимо совершенствования практики дерматовенерологов и организации дерматомиколоической службы, нам необходимы новые масштабные исследования эпидемиологии и этиологии всех форм дерматофитии.

**Конфликт интересов.** Сергеев А.Ю. выступал с лекциями за вознаграждение от компании «Сандоз» и других компаний-поставщиков противогрибковых препаратов, МНН которых упомянуты в статье.

## Литература

1. Fisher MC, Gurr SJ, Cuomo CA, et al. Threats posed by the fungal kingdom to humans, wildlife, and agriculture. *mBio*. 2020 Jun 30;11(3):10-128. DOI: 10.1128/mbio.00449-20
2. Li Y, Steenwyk JL, Chang Y, et al. A genome-scale phylogeny of the kingdom Fungi. *Current Biology*. 2021 Apr 26;31(8):1653-65. DOI: 10.1016/j.cub.2021.01.074
3. Микология сегодня. Том 4. Под ред. Куракова А.В., Сергеева А.Ю. Москва: Национальная академия микологии, 2022: 204 с. EDN LSAESW.
4. Новое в систематике и номенклатуре грибов. Под ред. Дьякова Ю.Т., Сергеева Ю.В. Москва: Национальная академия микологии, 2003: 496 с. EDN: RTEAPJ
5. Дьяков Ю.Т., Шнырева А.В., Сергеев А.Ю. Введение в генетику грибов. М.: Academia, 2005. 304 с. EDN: QKNTJR
6. De Hoog S, Tang C, Zhou X, et al. Fungal primary and opportunistic pathogens: an ecological perspective, *FEMS Microbiology Reviews*. 2024;48(5):fuae022. DOI: 10.1093/femsre/fuae022
7. Brown GD, Ballou ER, Bates S, et al. The pathobiology of human fungal infections. *Nature Reviews Microbiology*. 2024; 25:1-8. DOI: 10.1038/s41579-024-01062-w
8. Пчелин И.М., Сергеев А.Ю. О новой классификации дерматофитов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022; 25 (2): 105-118. DOI: 10.17816/dv108494. – EDN YGANPM.
9. Веселов А.В. Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24(4):292-4. DOI: 10.36488/cmasc.2022.4.292-294
10. Крылова И.Н., Сергеев И.А., Карева Е.Н. Противогрибковые лекарственные средства: классификация, принципы действия, формирование резистентности и перспективы создания новых препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(12):40-7. DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-12-40-47
11. Приходченко А.О., Нечушкина В.М., Вяткин П.В. Современные подходы к терапии инвазивных микозов у онкологических пациентов. *Современная онкология*. 2021;23(2):349-53. DOI: 0.26442/18151434.2021.2.200708
12. Сергеев А.Ю. Эволюция антимикотиков и революции в терапии микозов. *Успехи медицинской микологии*. 2003; 1:111. EDN: VLKUVV
13. Кабанцева О.О., Сергеев А.Ю., Крылова И.М. и др. Вопросы фармакоэкономики и безопасность применения современных системных противогрибковых препаратов. *Успехи медицинской микологии*. 2024; 26: 23-28. EDN CZNZTQ
14. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеева М.А. Новые концепции и поиски решения проблемы стафилококковых инфекций в дерматологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2019(3):48-62. DOI: 10.14427/jirpai.2019.3.48
15. Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н. Частота выявления грибов рода *Candida* у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010-2020). *Акушерство и гинекология*. 2020;7:159-165. DOI: 10.18565/aig.2020.7.159-165
16. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., и др. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001(1): 128-35. EDN: RVWSRT
17. Сергеев Ю.В., Бунин В.М., Сергеев А.Ю., и др. Поликлинические микозы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010 (3): 18-25.
18. Микозы кожи головы, туловища, кистей и стоп. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020. Доступ по: <https://cnikvi.ru/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshchestva/klinicheskie-rekomendacii>
19. Шульц А.В., Богданова О.Ю., Черных Т.Ф. Лекарственные препараты противогрибкового действия для местного применения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2024; 7: 24-29. DOI: 10.17513/mjrf.13644. EDN: HVTDCB.
20. Цибизова А.А., Макалатия М.К. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противогрибковых препаратов. *Прикаспийский вестник медицины и фармации*. 2023;4(2):61-66. DOI 10.29039/2712-8164-2023-61-66. EDN: HMIВНО.



21. Alastruey-Izquierdo A, Melhem MS, Bonfietti LX, Rodriguez-Tudela JL. Susceptibility test for fungi: clinical and laboratorial correlations in medical mycology. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 57 (Suppl 19):57-64. DOI: 10.1590/S0036-46652015000700011.
22. Arendrup MC, Kahlmeter G, Guinea J, et al. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by *Trichophyton*. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):55-60. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.042.
23. Firoze S, Khan HM, Fatima N. Evaluation of Antifungal Susceptibility Testing Methods for Dermatophytes. *Inter. J. Dent. Med. Sci. Res*. 2022;4:116-24. DOI: 10.35629/5252-0405116124
24. Dogra S, Shaw D, Rudramurthy SM. Antifungal drug susceptibility testing of dermatophytes: Laboratory findings to clinical implications. *Indian dermatology online journal*. 2019 May 1;10(3):225-33. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ\_146\_19
25. Сергеев Ю.В., Шпигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. М.: 2003, 200 с.
26. Hazen KC. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole: an in vitro comparison. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998 May 1;38(5):S37-41. DOI: 10.1016/S0190-9622(98)70482-7
27. Elsaman H, Golubtsov E, Brazil S, et al. Toxic eburicol accumulation drives the antifungal activity of azoles against *Aspergillus fumigatus*. *Nature Communications*. 2024 Jul 26;15(1):6312. DOI: 10.1038/s41467-024-50609
28. Krishnan-Natesan S. Terbinafine: a pharmacological and clinical review. Expert opinion on pharmacotherapy. 2009 Nov 1;10(16):2723-33. DOI: 10.1517/14656560903307462
29. Norris HA, Elewski BE, Ghannoum MA. Optimal growth conditions for the determination of the antifungal susceptibility of three species of dermatophytes with the use of a microdilution method. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Jun 1;40(6):S9-13.
30. Scorzoni L, Sangalli-Leite F, de Lacorte Singulani J, et al. Searching new antifungals: The use of in vitro and in vivo methods for evaluation of natural compounds. *Journal of microbiological methods*. 2016 Apr 1;123:68-78. DOI: 10.1016/j.mimet.2016.02.005
31. Espinel-Ingroff A, Fothergill A, Peter J, Rinaldi MG, Walsh TJ. Testing conditions for determination of minimum fungicidal concentrations of new and established antifungal agents for *Aspergillus* spp.: NCCLS collaborative study. *Journal of clinical microbiology*. 2002 Sep;40(9):3204-8. DOI: 10.1128/JCM.40.9.3204-3208.2002
32. Arendrup MC, Jørgensen KM, Guinea J, et al. Multicentre validation of a EUCAST method for the antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Jul 1;75(7):1807-19. DOI: 10.1093/jac/dkaa111
33. Guinea J. Updated EUCAST clinical breakpoints against *Aspergillus*, implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of Fungi*. 2020 Dec 6;6(4):343. DOI: 10.3390/jof6040343
34. Arendrup MC, Friberg N, Mares M, et al. How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Nov 1;26(11):1464-72. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.007
35. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version DOI: 10.0, 2020. <http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals>
36. Astvad KM, Arikian-Akdagli S, Arendrup MC. A pragmatic approach to susceptibility classification of yeasts without EUCAST clinical breakpoints. *Journal of Fungi*. 2022 Jan 30;8(2):141. DOI: 10.3390/jof8020141
37. Cañete-Gibas CF, Mele J, Patterson HP, et al. Terbinafine-resistant dermatophytes and the presence of *Trichophyton indotineae* in North America. *Journal of clinical microbiology*. 2023 Aug 23;61(8):e00562-23. DOI: 10.1128/jcm.00562-23
38. Faergemann J, Zehender H, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. *Clinical and experimental dermatology*. 1994 Mar 1;19(2):121-6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01138.x
39. Blanchard G, Amarov B, Fratti M, et al. Reliable and rapid identification of terbinafine resistance in dermatophytic nail and skin infections. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023 Oct;37(10):2080-9. DOI: 10.1111/jdv.19253
40. Pretorius E, Bouic PJ, Thebus Q, Kriek W. In vitro skin permeability of different terbinafine hydrochloride formulations. *European journal of inflammation*. 2008 Sep;6(3):135-40. DOI: 10.1177/1721727X0800600306
41. Hammoudi Halat D, Younes S, Mourad N, Rahal M. Allylamines, benzylamines, and fungal cell permeability: a review of mechanistic effects and usefulness against fungal pathogens. *Membranes*. 2022 Nov 22;12(12):1171. DOI: 10.3390/membranes12121171
42. Trailokya AA, Shirsat AB, Madhu R, Shah B. Naftifine: A Topical Allylamine for Superficial Dermatophytosis. *J. Assoc Physicians India*. 2023;71(5):11-2.
43. Graybill JR, Burgess DS, Hardin TC. Key issues concerning fungistatic versus fungicidal drugs. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1997 Jan;16:42-50. DOI: 10.1007/BF01575120
44. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю.В. Онихомикозы: на пути к решению проблемы. *Consilium Medicum*. – 2003; 5 (3): 128-135. – EDN WJKIRD.
45. Lipner SR, Vlahovic T, Ghannoum MA, Elewski B, Joseph WS. Dermatophytomas in Onychomycosis: A Scoping Review of Prevalence, Diagnosis, and Treatment. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2024 Mar-Apr;114(2):22-161. DOI: 10.7547/22-161
46. Pereira LC, Correia AF, da Silva ZDL, et al. Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI TOF for identifying species in primary infection and recurrence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40(8):1681-1693. DOI: 10.1007/s10096-021-04199-1.
47. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, Fleckman P, Ghannoum M, Armstrong DG, Markinson BC, Elewski BE. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jun;56(6):939-44. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.12.019
48. Elkeeb R, Hui X, Murthy N, Maibach HI. Emerging topical onychomycosis therapies - quo vadis? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014 Dec;19(4):489-95. DOI: 10.1517/14728214.2014.975206
49. Elewski BE, Gupta AK, Rosen T, et al. Onychomycosis: Does Cure Equate to Treatment Success? *J Drugs Dermatol*. 2016 May 1;15(5):626-32
50. Ghannoum M., Isham N., Catalano V. A second look at efficacy criteria for onychomycosis: clinical and mycological cure. *British Journal of Dermatology*. 2014; 170 (1): 182-187, DOI: 10.1111/bjd.12594
51. Saunte DML, Piraccini BM, Sergeev AY, et al. A survey among dermatologists: diagnostics of superficial fungal infections - what is used and what is needed to initiate therapy and assess efficacy? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Feb;33(2):421-427. DOI: 10.1111/jdv.15361
52. Gupta AK, Talukder M, Carviel JL, et al. Combatting antifungal resistance: Paradigm shift in the diagnosis and management of onychomycosis and dermatomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Sep;37(9):1706-1717. DOI: 10.1111/jdv.19217
53. Gupta AK, Elewski B, Joseph W, et al. Treatment of onychomycosis in an era of antifungal resistance: Role for antifungal stewardship and topical antifungal agents. *Mycoses*. 2024 Jan;67(1):e13683. DOI: 10.1111/myc.13683

54. Rosen T. Mycological Considerations in the Topical Treatment of Superficial Fungal Infections. *J Drugs Dermatol*. 2016 Feb;15(2 Suppl):s49-55. PMID: 26885799.
55. Грибковые инфекции. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. (ред.) 2-е издание. М: Бином, 2008. 480 с. – EDN QLQZLZ.
56. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 2: 88-96. – EDN RVELAV.
57. Gow NAR, Johnson C, Berman J, et al. The importance of antimicrobial resistance in medical mycology. *Nat Commun*. 2022 Sep 12;13(1):5352. DOI: 10.1038/s41467-022-32249-5
58. Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жарикова Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам. М: Национальная академия микологии, 2001. 4 с.
59. Kanafani ZA, Perfect JR. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clinical infectious diseases*. 2008 Jan 1;46(1):120-8. DOI: 10.1086/524071
60. Sonego B, Corio A, Mazzeletti V, et al. Trichophyton indotineae, an Emerging Drug-Resistant Dermatophyte: A Review of the Treatment Options. *J Clin Med*. 2024 Jun 18;13(12):3558. DOI: 10.3390/jcm13123558.
61. Lockhart SR, Smith DJ, Gold JAW. Trichophyton indotineae and other terbinafine-resistant dermatophytes in North America. *J Clin Microbiol*. 2023 Dec 19;61(12):e0090323. DOI: 10.1128/jcm.00903-23
62. Пчелин И.М., Сергеев А.Ю. Лекарственная устойчивость дерматофитов: грозит ли нам появление индийских вариантов трихофитии? *Клиническая дерматология и венерология*. 2023; 2(2):141-6. DOI: 10.17116/klinderma20232021141
63. Lass-Flörl C, Steixner S. The changing epidemiology of fungal infections. *Molecular Aspects of Medicine*. 2023 Dec 1;94:101215. DOI: 10.1016/j.mam.2023.101215
64. Berman J, Krysan DJ. Drug resistance and tolerance in fungi. *Nat Rev Microbiol*. 2020 Jun;18(6):319-331. DOI: 10.1038/s41579-019-0322-2.
65. Czajka KM, Venkataraman K, Brabant-Kirwan D, et al. Molecular Mechanisms Associated with Antifungal Resistance in Pathogenic Candida Species. *Cells*. 2023 Nov 19;12(22):2655. DOI: 10.3390/cells12222655
66. Gupta AK, Venkataraman M. Antifungal resistance in superficial mycoses. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022 May 19;33(4):1888-95. DOI: 10.1080/09546634.2021.1942421
67. Borman AM, Johnson EM. Name Changes for Fungi of Medical Importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol*. 2021 Jan 21;59(2):e01811-20. DOI: 10.1128/JCM.01811-20. Erratum in: *J Clin Microbiol*. 2021 Mar 19;59(4):e00331-21. DOI: 10.1128/JCM.00331-21
68. Kano R, Kimura U, Kakurai M, et al. Trichophyton indotineae sp. Nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. *Mycopathologia* 2020, 185: 947–958. DOI: 10.1007/s11046-020-00455-8
69. Порфирий. Введение к «Категориям». Пер. А. В. Кубицкого. В кн.: Аристотель. Категории. М., 1939. С. 53-83.
70. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jul;25(7):792-798. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.028.
71. Wang D, An N, Yang Y, et al. Candida tropicalis distribution and drug resistance is correlated with ERG11 and UPC2 expression. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Mar 15;10(1):54. DOI: 10.1186/s13756-021-00890-2.
72. Ksiezopolska E, Schikora-Tamarit MÀ, Carlos Nunez-Rodriguez J, et al. Long-term stability of acquired drug resistance and resistance associated mutations in the fungal pathogen *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*). *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Jul 15;14:1416509. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1416509.
73. Nguyen TA, Kim HY, Stocker S, et al. *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*): A systematic review to inform the World Health Organisation priority list of fungal pathogens. *Med Mycol*. 2024 Jun 27;62(6):myad132. DOI: 10.1093/mmy/myad132.
74. Hong H, Ximing Y, Jinghan M, et al. *Candida auris* infection; diagnosis, and resistance mechanism using high-throughput sequencing technology: a case report and literature review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Dec 8;13:1211626. DOI: 10.3389/fcimb.2023
75. Gupta AK, Renaud HJ, Quinlan EM, et al. The Growing Problem of Antifungal Resistance in Onychomycosis and Other Superficial Mycoses. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar;22(2):149-157. DOI: 10.1007/s40257-020-00580-6.
76. Gupta AK, Polla Ravi S, Wang T, et al. Antifungal resistance, susceptibility testing and treatment of recalcitrant dermatophytosis caused by *Trichophyton indotineae*: a North American perspective on management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2023 Nov;24(6):927-38. DOI: 10.1007/s40257-023-00811-6
77. Bidaud AL, Normand AC, Jabet A, et al. Reliability of a terbinafine agar containing method for the screening of dermatophyte resistance. *Medical Mycology*. 2023 May;61(5):myad043. DOI: 10.1093/mmy/myad043
78. Delarze E, Sanglard D. Defining the frontiers between antifungal resistance, tolerance and the concept of persistence. *Drug Resistance Updates*. 2015 Nov 1;23:12-9. DOI: 10.1016/j.drup.2015.10.001
79. Ghelardi E, Celandroni F, Gueye SA, et al. Potential of ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014 May;58(5):2825-9. DOI: 10.1128/AAC.02382-13
80. Chang Z, Yadav V, Lee SC, et al. Epigenetic mechanisms of drug resistance in fungi. *Fungal Genetics and Biology*. 2019 Nov 1;132:103253. DOI: 10.1016/j.fgb.2019.103253
81. Zomorodian K, Bandegani A, Mirhendi H, et al. In vitro susceptibility and trailing growth effect of clinical isolates of *Candida* species to azole drugs. *Jundishapur journal of microbiology*. 2016 Feb;9(2). DOI: 10.5812/jjm.28666
82. Stevens DA, Espiritu M, Parmar R. Paradoxical effect of caspofungin: reduced activity against *Candida albicans* at high drug concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004;48:3407–3411. DOI: 10.1128/aac.48.9.3407-3411.2004
83. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Micro*. 2007;5(552):48-56. DOI: 10.1038/nrmicro1557
84. LaFleur MD, Kumamoto CA, Lewis K. *Candida albicans* Biofilms Produce Antifungal-Tolerant Persister Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3839-3846. DOI: 10.1128/aac.00684-06 50
85. Lepak AJ, Andes DR. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015 May 1;5(5):a019653.
86. Summerbell RC. Form and function in the evolution of dermatophytes. *Revta Iberoam Micol*. 2000;17(Suppl 1):30-43.
87. Сергеев АЮ, Мокина ЕВ, Савченко НВ, и др. Рецидивы, реинфекции и эффективность лечения онихомикозов в 2013 г. *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2013;3:91. EDN: SMXYOX
88. Wu X, Zhang S, Li H, Shen L, et al. Biofilm formation of *Candida albicans* facilitates fungal infiltration and persister cell formation in vaginal candidiasis. *Frontiers in microbiology*. 2020 Jun 5;11:1117.
89. San Juan Galán J, Poliquin V, Gerstein AC. Insights and advances in recurrent vulvovaginal candidiasis. *PLoS pathogens*. 2023 Nov 10;19(11):e1011684. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011684
90. Leung AK, Barankin B, Lam JM, et al. Tinea versicolor: an updated review. *Drugs in Context*. 2022;11. DOI: 10.7573/dic.2022-9-2
91. Shuster S, Baran R. Recurrence of fungal nail disease and the dissociation of relapse from re-infection. *Acta Dermatovenereologica*. 2001 May 1;81(2).
92. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *British Journal of Dermatology*. 2003 Sep 1;149(s65):5-9.

93. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clinical microbiology reviews*. 1998 Apr 1;11(2):382-402. DOI: 10.1128/cmr.11.2.382
94. Camps SM, van der Linden JW, Li Y, et al. Rapid induction of multiple resistance mechanisms in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy: a case study and review of the literature. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012 Jan;56(1):10-6. DOI: 10.1128/aac.05088-11
95. Сергеев ВЮ, Сергеев АЮ. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008;1:30-35.
96. Сергеев ЮВ, Мокина ЕВ, Сергеев АЮ, и др. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. 2-е издание. М., Национальная академия микологии, 2013. 40 с.
97. Klaschka U. Natural personal care products—analysis of ingredient lists and legal situation. *Environmental Sciences Europe*. 2016 Dec;28:1-4.
98. Ghannoum M, Isham N, Verma A, Plaum S, Fleischer A, Hardas B. In Vitro Antifungal Activity of Naftifine Hydrochloride against Dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(9):4369-72. DOI: 10.1128/aac.01084-13
99. Jordá T, Puig S. Regulation of ergosterol biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes*. 2020 Jul 15;11(7):795. DOI: 10.3390/genes11070795
100. Martinez-Rossi NM, Bitencourt TA, Peres NT, et al. Dermatophyte resistance to antifungal drugs: mechanisms and prospectus. *Frontiers in microbiology*. 2018 May 29;9:1108. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01108
101. Lee Y, Puumala E, Robbins N, et al. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. *Chemical reviews*. 2020;121(6):3390-3411. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00199
102. Kano R. ATP-binding cassette (ABC) transporter proteins in highly terbinafine-resistant strains of *Trichophyton indotineae* (former species name: *Trichophyton interdigitale*). *Med. Mycol. J.* 2021;62:21–25. DOI: 10.3314/mmj.20-00014
103. Santos HL, Lang EA, Segato F, et al. Terbinafine resistance conferred by multiple copies of the salicylate 1-monooxygenase gene in *Trichophyton rubrum*. *Medical Mycology*. 2018 Apr 1;56(3):378-381. DOI: 10.1093/mmy/myx044
104. Tamimi P, Fattahi M, Ghaderi A, et al. Terbinafine-resistant *T. indotineae* due to F397L/L393S or F397L/L393F mutation among corticoid-related tinea incognita patients. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2024 Jul;22(7):922-34. DOI: 10.1111/ddg.15440
105. Datt S, Datt T, Singh NP. Analysis of ERG 11 expression in clinical isolates of dermatophytes in patients with resistant Tinea infection. *Medical and Health Science Journal*. 2023 Nov 10;7(02):44-54.
106. Ebert A, Monod M, Salamin K, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: a multicentre study. *Mycoses*. 2020 Jul;63(7):717-728. DOI: 10.1111/myc.13091
107. Yamada T, Yaguchi T, Maeda M, et al. Gene amplification of CYP51B: a new mechanism of resistance to azole compounds in *Trichophyton indotineae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2022 Jun 21;66(6):e00059-22. DOI: 10.1128/aac.00059-22
108. Diao Y, Zhao R, Deng X, et al. Transcriptional profiles of *Trichophyton rubrum* in response to itraconazole. *Medical mycology*. 2009 May 1;47(3):237-247. DOI: 10.1080/13693780802227308
109. Sardana K, Sharath S, Khurana A, et al. An update on the myriad antifungal resistance mechanisms in dermatophytes and the place of experimental and existential therapeutic agents for *Trichophyton* complex implicated in tinea corporis and cruris. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2023 Sep 2;21(9):977-91. DOI: 10.1080/14787210.2023.2250555
110. Yamada T, Maeda M, Nagai H, et al. Two different types of tandem sequences mediate the overexpression of TinCYP51B in azole-resistant *Trichophyton indotineae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2023 Nov 15;67(11):e00933-23. DOI: 10.1128/aac.00933-23
111. Bhuiyan MS, Verma SB, Illigner GM, et al. *Trichophyton mentagrophytes* ITS Genotype VIII/*Trichophyton indotineae* Infection and Antifungal Resistance in Bangladesh. *Journal of Fungi*. 2024 Nov 5;10(11):768. DOI: 10.3390/jof10110768
112. Singh A, Singh P, Dingemans G, et al. Evaluation of DermaGenius® resistance real-time polymerase chain reaction for rapid detection of terbinafine-resistant *Trichophyton* species. *Mycoses*. 2021 Jul;64(7):721-726. DOI: 10.1111/myc.13271
113. Saunte DM, Hare RK, Jørgensen KM, et al. Emerging terbinafine resistance in *Trichophyton*: clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations, and a reliable EUCAST method for detection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019 Oct;63(10):10-128. DOI: 10.1128/aac.01126-19
114. Fattahi A, Shirvani F, Ayatollahi A, et al. Multidrug-resistant *Trichophyton mentagrophytes* genotype VIII in an Iranian family with generalized dermatophytosis: report of four cases and review of literature. *International Journal of Dermatology*. 2021 Jun;60(6):686-692. DOI: 10.1111/ijd.15226
115. Hiruma J, Kimura U, Noguchi H, et al. In vitro azole susceptibility testing of Japanese isolates of terbinafine-resistant *Trichophyton indotineae* and *Trichophyton rubrum*. *Medical Mycology Journal*. 2023;64(1):23-25. DOI: 10.3314/mmj.22-00021
116. Chatterjee M, Datta D. *Trichophyton*: Changing Nomenclature and Practical Implications. *Indian Journal of Dermatology*. 2023 Sep 1;68(5):503-507. DOI: 10.4103/ijd.ijd\_827\_23
117. Gräser Y, De Hoog S, Summerbell RC. Dermatophytes: recognizing species of clonal fungi. *Medical Mycology*. 2006 May 1;44(3):199-209. DOI: 10.1080/13693780600606810
118. Kano R, Nojo H, Noguchi H. Genomic Analysis of Antifungal Drug Resistance Induced in *Trichophyton rubrum* After Prolonged Culture with Terbinafine. *Mycopathologia*. 2023 Dec;188(6):1079-1083. DOI: 10.1007/s11046-023-00795-1
119. Berger S, El Chazli Y, Babu AF, et al. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: A Consequence of Antifungal Use in Agriculture? *Front. Microbiol.* 2017;8:1024–1030. DOI: 10.3390/metabo10030106
120. Verweij PE, Lucas JA, Arendrup MC, et al. The one health problem of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: Current insights and future research agenda. *Fungal Biology Reviews*. 2020;34(4):202-214. DOI: 10.1016/j.fbr.2020.10.003
121. Rani N, Sharma A, Kumar Gupta G, et al. Imidazoles as potential antifungal agents: A review. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2013 Oct 1;13(11):1626-1655.
122. Савченко Н.В., Сергеев Ю.В. Фармакоэкономика терапии дерматомикозов сертаконазолом. *Успехи медицинской микологии*. 2016;15:179-186. – EDN WHMSKZ.
123. Martinez-Rossi NM, Peres NT, Bitencourt TA, et al. State-of-the-art dermatophyte infections: epidemiology aspects, pathophysiology, and resistance mechanisms. *Journal of Fungi*. 2021 Aug 3;7(8):629. DOI: 10.3390/jof7080629
124. Gupta AK, Venkataraman M, Hall DC, et al. The emergence of *Trichophyton indotineae*: implications for clinical practice. *International Journal of Dermatology*. 2023 Jul;62(7):857-861. DOI: 10.1111/ijd.16362
125. Burmester A, Hipler U-C, Uhrlauf S, et al. Indian *Trichophyton mentagrophytes* squalene epoxidase *erg1* double mutants show high proportion of combined fluconazole and terbinafine resistance. *Mycoses*. 2020;63:1175-1180. DOI: 10.1111/myc.13150
126. Bhattacharyya A, Sadhasivam S, Sinha M, et al. Treatment recalcitrant cases of tinea corporis/cruris caused by *T. mentagrophytes*-interdigitale complex with mutations in ERG11 ERG 3, ERG4, MDR1 MFS genes & SQLE and their potential implications. *International Journal of Dermatology*. 2023 May;62(5):637-648. DOI: 10.1111/ijd.16622



127. Burmester A, Hipler UC, Elsner P, et al. Point mutations in the squalene epoxidase erg1 and sterol 14- $\alpha$  demethylase erg11 gene of *T. indotineae* isolates indicate that the resistant mutant strains evolved independently. *Mycoses*. 2022 Jan;65(1):97-102. DOI: 10.1111/myc.13393
128. Ghannoum MA, Mukherjee PK, Warshaw EM, et al. Molecular analysis of dermatophytes suggests spread of infection among household members. *Cutis* 2013;91:237–245.
129. Сергеев ЮВ, Сергеев АЮ. Проект “Горячая линия”: итоги и результаты. Успехи медицинской микологии. 2003;2:153. EDN: VLKYMВ
130. Nenoff P, Krüger C, Schaller J, et al. Mycology—an update part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2014 Sep;12(9):749-777. DOI: 10.1111/ddg.12420
131. Luchsinger I, Bosshard PP, Kasper RS, et al. *Tinea genitalis*: a new entity of sexually transmitted infection? Case series and review of the literature. Sexually transmitted infections. 2015 Nov 1;91(7):493-496. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052036
132. Panda S, Verma S. The menace of dermatophytosis in India: The evidence that we need. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2017 May 1;83:281. DOI: 10.4103/ijdv.IJVDL\_224\_17
133. Verma SB, Vasani R. Male genital dermatophytosis—clinical features and the effects of the misuse of topical steroids and steroid combinations—an alarming problem in India. *Mycoses*. 2016 Oct;59(10):606-614. DOI: 10.1111/myc.12503
134. Zalewski A, Goldust M, Szepietowski JC. *Tinea gladiatorum*: Epidemiology, clinical aspects, and management. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jul 14;11(14):4066. DOI: 10.3390/jcm11144066
135. Singh A, Masih A, Monroy-Nieto J, et al. A unique multidrug-resistant clonal *Trichophyton* population distinct from *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale* complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genetics and Biology*. 2019 Dec 1;133:103266. DOI: 10.1016/j.fgb.2019.103266
136. Nenoff P, Verma SB, Vasani R, et al. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*—A molecular study. *Mycoses*. 2019 Apr;62(4):336-56. DOI: 10.1111/myc.12878
137. Shen JJ, Arendrup MC, Verma S, et al. The emerging terbinafine-resistant *Trichophyton* epidemic: what is the role of antifungal susceptibility testing?. *Dermatology*. 2022 May 31;238(1):60-79. DOI: 10.1159/000515290
138. Verma S, Madhu R. The great Indian epidemic of superficial dermatophytosis: An appraisal. *Indian journal of dermatology*. 2017 May 1;62(3):227-36. DOI: 10.4103/ijd.IJD\_206\_17
139. Bui TS, Katz KA. Resistant *Trichophyton indotineae* Dermatophytosis—An Emerging Pandemic, Now in the US. *JAMA dermatology*. 2024 May 15. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.1125
140. Сергеев АЮ, Бузова СА, Касихина ЕИ. Дерматомикозы в эпоху пандемии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2021(1):79-96. DOI: 10.14427/jipai.2021.1.79 EDN: ACVSIS
141. Гущин А.Е., Романова И.В., Ильин Л.А. Потекаев Н. Н. Первое описание случаев поверхностных микозов, вызванных устойчивым к аллиаминам (тербинафину) «индийским» видом дерматомицетов - *Trichophyton indotineae*, в Российской дерматовенерологической практике. Клиническая дерматология и венерология. 2024; 23 (5): 581-590. DOI 10.17116/klinderma202423051581. EDN YJXPNS.
142. Jia S, Long X, Hu W, et al. The epidemic of the multiresistant dermatophyte *Trichophyton indotineae* has reached China. *Frontiers in Immunology*. 2023 Feb 16;13:1113065. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1113065
143. Sacheli R, Hayette MP. Antifungal resistance in dermatophytes: genetic considerations, clinical presentations and alternative therapies. *Journal of Fungi*. 2021 Nov 18;7(11):983. DOI: 10.3390/jof7110983
144. Ferreira CB, Lisboa C. A systematic review on the emergence of terbinafine-resistant *Trichophyton indotineae* in Europe: Time to act? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024. DOI: 10.1111/jdv.20270
145. Gupta AK, Mann A, Polla Ravi S, et al. An update on antifungal resistance in dermatophytosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024 Mar 23;25(5):511-519. DOI: 10.1080/14656566.2024.2343079
146. Saunte DM, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C, Sergeev AY, et al. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021 Jul;35(7):1582-1586. DOI: 10.1111/jdv.17241
147. Tang C, Kong X, Ahmed SA, et al. Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes*/*T. interdigitale* species complex harboring the highly virulent, multiresistant genotype *T. indotineae*. *Mycopathologia*. 2021 Jun;186:315-326. DOI: 10.1007/s11046-021-00544-2
148. Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y, et al. *Trichophyton indotineae*—an emerging pathogen causing recalcitrant dermatophytoses in India and worldwide—a multidimensional perspective. *Journal of Fungi*. 2022 Jul 21;8(7):757. DOI: 10.3390/jof8070757
149. Klinger M, Theiler M, Bosshard PP. Epidemiological and clinical aspects of *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale* infections in the Zurich area: a retrospective study using genotyping. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021 Apr;35(4):1017-25. DOI: 10.1111/jdv.17106
150. Švarcová M, Větrovský T, Kolařík M, et al. Defining the relationship between phylogeny, clinical manifestation, and phenotype for *Trichophyton mentagrophytes*/*interdigitale* complex; a literature review and taxonomic recommendations. *Medical mycology*. 2023 May;61(5):myad042. DOI: 10.1093/mmy/myad042
151. Taghipour S, Pchelin IM, Zarei Mahmoudabadi A, et al. *Trichophyton mentagrophytes* and *T. interdigitale* genotypes are associated with particular geographic areas and clinical manifestations. *Mycoses*. 2019 Nov;62(11):1084-1091. DOI: 10.1111/myc.12993
152. Normand AC, Moreno-Sabater A, Jabet A, et al. MALDI-TOF Mass Spectrometry Online Identification of *Trichophyton indotineae* Using the MSI-2 Application. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 19;8(10):1103. DOI: 10.3390/jof8101103.
153. Пчелин ИМ, Сергеев АЮ. О таксономическом положении видов комплекса *Trichophyton mentagrophytes*. Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. 2022(1):47. DOI: 10.14427/jipai.2022.1.46
154. Verma SB, Panda S, Nenoff P, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2021 Mar 23;87(2):154-75. DOI: 10.25259/IJDVL\_301\_20
155. Jabet A, Brun S, Normand AC, et al. Extensive dermatophytosis caused by terbinafine-resistant *Trichophyton indotineae*, France. *Emerging Infectious Diseases*. 2022 Jan;28(1):229. DOI: 10.3201/eid2801.210883
156. Heidemann S, Monod M, Gräser Y. Signature polymorphisms in the internal transcribed spacer region relevant for the differentiation of zoophilic and anthropophilic strains of *Trichophyton interdigitale* and other species of *T. mentagrophytes sensu lato*. *Br J Dermatol* 2010;162:282-295. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09494.x
157. Das S, De A, Saha R, Sharma N, et al. The current Indian epidemic of dermatophytosis: a study on causative agents and sensitivity patterns. *Indian journal of dermatology*. 2020 Mar 1;65(2):118-22. DOI: 10.4103/ijd.IJD\_203\_19
158. Vyas A, Pathan N, Sharma R, Vyas L. Clinicomycological Study Of Cutaneous Mycoses in Sawai Man Singh Hospital



- Of Jaipur, North India. *Annals of medical and health sciences research*. 2013;3(3):593-597. DOI: 10.4103/2141-9248.122123
159. Shah SR, Vyas HR, Shah BJ, et al. A clinical-mycological study of dermatophytosis in western India with focus on antifungal drug resistance as a factor in recalcitrance. *Indian Journal of Dermatology*. 2023 Mar 1;68(2):234. DOI: 10.4103/ijd.ijd\_999\_22
160. Rippon JW. The changing epidemiology and emerging patterns of dermatophyte species. *Current topics in medical mycology*. 1985:208-34.
161. Chanyachailert P, Leeyaphan C, Bunyaratavej S. Cutaneous fungal infections caused by dermatophytes and non-dermatophytes: an Updated Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical presentations, and diagnostic testing. *Journal of Fungi*. 2023 Jun 14;9(6):669. 10.3390/jof9060669
162. Jabet A, Normand AC, Brun S, et al. Trichophyton indotineae, from epidemiology to therapeutic. *Journal of Medical Mycology*. 2023 Aug 1;33(3):101383. DOI: 10.1016/j.mycmed.2023.101383
163. Ларионов М.Д., Чилина Г.А., Богданова Т.В., и др. Редкий клинический случай дерматомикоза гладкой кожи и крупных складок, вызванного грибом *Trichophyton mentagrophytes* экзотического генотипа. XX Кашкинские чтения. Тезисы докладов. Проблемы медицинской микологии. 2017;19(2):95.
164. Пчелин ИМ. Практическое применение классификации дерматофитов (обзор литературы). *Успехи медицинской микологии*. 2022;23:31-37. EDN: CFJZWW
165. Gong J, Wu W, Ran M, et al. Population differentiation and genetic diversity of *Trichophyton rubrum* as revealed by highly discriminatory microsatellites. *Fungal Genet Biol*. 2016;95:24-29. DOI: 10.1016/j.fgb.2016.08.002
166. Russo G, Toutous Trelu L, Fontao L, et al. Towards an early clinical and biological resistance detection in dermatophytosis: about 2 cases of *Trichophyton indotineae*. *Journal of Fungi*. 2023 Jul 7;9(7):733. DOI: 10.3390/jof9070733
167. Rudramurthy SM, Shankarnarayan SA, Dogra S, et al. Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* Associated with Allylamine Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr 26;62(5):e02522-17. DOI: 10.1128/AAC.02522-17.
168. Astvad KM, Hare RK, Jørgensen KM, et al. Increasing terbinafine resistance in Danish *Trichophyton* isolates 2019–2020. *Journal of Fungi*. 2022 Jan 31;8(2):150. DOI: 10.3390/jof8020150
169. Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, et al. Terbinafine resistance of *Trichophyton* clinical isolates caused by specific point mutations in the squalene epoxidase gene. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017 Jul;61(7):10-128. DOI: 10.1128/AAC.00115-17
170. Kano R, Kimura U, Noguchi H, et al. Clinical isolate of a multi-antifungal-resistant *Trichophyton rubrum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022 Apr 19;66(4):e02393-21. DOI: 10.1128/aac.02393-21
171. Mahmood HR, Shams-Ghahfarokhi M, Salehi Z, et al. Epidemiological trends, antifungal drug susceptibility and SQLE point mutations in etiologic species of human dermatophytosis in Al-Diwaneh, Iraq. *Scientific Reports*. 2024 Jun 3;14(1):12669. DOI: 10.1038/s41598-024-63425-w
172. Kong X, Song G, Mei H, et al. The domestic isolation of terbinafine- and itraconazole-resistant *Trichophyton indotineae* in Chinese mainland. *Mycopathologia*. 2023 Aug;188(4):383-393. DOI: 10.1007/s11046-023-00761-x
173. Маноян М., Гуршева А., Габузян Н., и др. Дерматофитозы животных в регионах России: этиологическая структура и чувствительность возбудителей к антимикотическим препаратам. *Сельскохозяйственная биология*. 2024;59(2):342-354. DOI: 10.15389/agrobiologia.2024.2.342rus
174. Kano R, Noguchi H, Hiruma M. A deletion mutation in the amino acid sequence of squalene epoxidase in terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum*. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2022 Jun 1;28(6):741-744. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.02.010
175. Crotti S, Cruciani D, Sabbatucci M, et al. Terbinafine Resistance in *Trichophyton* Strains Isolated from Humans and Animals: A Retrospective Cohort Study in Italy, 2016 to May 2024. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Sep 17;13(18):5493. DOI: 10.3390/jcm13185493
176. Kaur Il, Thakur K, Sood A, et al. Clinico-mycological profile of clinically diagnosed cases of dermatophytosis in North India: A prospective cross-sectional study. *Int J Health Sci Res* 6.8. 2016:54-60.
177. Kruihthoff C, Gamal A, McCormick TS, et al. Dermatophyte infections worldwide: increase in incidence and associated antifungal resistance. *Life*. 2023 Dec 19;14(1):1. DOI: 10.3390/life14010001
178. Bishnoi A, Vinay K, Dogra S. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *The lancet infectious diseases*. 2018 Mar 1;18(3):250-251. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30079-3
179. Miskeen AK, Uppulri P, Tahiliani S. Dermatophytosis *Mycoscope*. 2016:29-33.
180. Butt E, Ashraf I, Yesudian R, et al. The myth of the dhobie itch. *British Journal of Dermatology*, 2021;185: n. pag. DOI: 10.1111/bjd.20335
181. Chromy D, Osmers AM, Bauer WM, et al. Sexually transmitted dermatophytes can cause severe infection among men who have sex with men as *tinea genitalis*. In *Open Forum Infectious Diseases* 2023 Nov (Vol. 10, No. 11, p. ofad519). US: Oxford University Press. DOI: 10.1093/ofid/ofad519
182. Kupsch C, Czaika VA, Deutsch C, et al. *Trichophyton mentagrophytes*—a new genotype of zoophilic dermatophyte causes sexually transmitted infections. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019 May;17(5):493-501. DOI: 10.1111/ddg.13776
183. Халдин А.А., Сергеев В.Ю., Изюмова И.М. Современные представления о паховых дерматофитиях: этиология, эпидемиология, клиника и эффективная терапия. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2005;5:43-48. – EDN: OPEOON.
184. Белова Л.В., Сергеева М.А. Медицинская микология в СССР 1930-х гг. В кн. *Микология сегодня*, Том 3. Под ред. Дьякова Ю.Т., Сергеева А.Ю. М.: Национальная академия микологии, 2016. с. 160-184. EDN YNTDCN.
185. Dogra S, Uprety S. The menace of chronic and recurrent dermatophytosis in India: Is the problem deeper than we perceive?. *Indian dermatology online journal*. 2016 Mar 1;7(2):73-76. DOI: 10.4103/2229-5178.178100
186. Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vera L, et al. *Tinea incognita*. *Clinics in dermatology*. 2010 Mar 1;28(2):137-9. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.011
187. Bhagyashree M, Shilpashree P. A clinico mycological study of *tinea pseudoimbricata*. *Indian Dermatology Online Journal*. 2022 Jan 1;13(1):73-77. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ\_832\_20
188. Ilkit M, Durdu M, Karakaş M. Cutaneous id reactions: a comprehensive review of clinical manifestations, epidemiology, etiology, and management. *Critical reviews in microbiology*. 2012 Aug 1;38(3):191-202. DOI: 10.3109/1040841X.2011.645520
189. Taheri A, Davis SA, Huang KE, et al. Onychomycosis treatment in the United States. *Cutis*. 2015 May; 95(5):E15-21. PMID: 26057514.
190. Sardana K, Gupta A, Mathachan SR. Immunopathogenesis of dermatophytoses and factors leading to recalcitrant infections. *Indian dermatology online journal*. 2021 May 1;12(3):389-399. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ\_503\_20
191. Jha K, Shaw D, Karim A, et al. Immunological response and clinical profile in patients with recurrent dermatophytosis. *Mycoses*. 2021 Nov;64(11):1429-1441. DOI: 10.1111/myc.13322
192. Högl F, Raab W. The influence of steroids on the antifungal and antibacterial activities of imidazole derivatives. *Mykosen* 1980;23:426-439.
193. Khurana A, Gupta A, Sardana K, et al. A prospective study on patterns of topical steroids self-use in dermatophytoses and determinants predictive of cutaneous side effects. *Dermatologic Therapy*. 2020 Jul;33(4):e13633. DOI: 10.1111/dth.13633
194. Verma SB, Madke B. Topical corticosteroid induced ulcerated striae. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2021 Mar 5;96(1):94-6. DOI: 10.1016/j.abd.2020.07.003

195. Rengasamy M, Chellam J, Ganapati S. Systemic therapy of dermatophytosis: Practical and systematic approach. *Clinical Dermatology Review*. 2017 Oct 1;1(Suppl 1):S19-23. DOI: 10.4103/CDR.CDR\_36\_17
196. Villars V, Jones TC. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil)—a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1989 Mar 1;14(2):124-127. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1989.tb00908.x
197. Frazier WT, Santiago-Delgado ZM, Stupka KC 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021 Oct 1;104(4):359-367. PMID: 34652111
198. Khurana A, Sharath S, Sardana K, et al. Therapeutic updates on the management of tinea corporis or cruris in the era of Trichophyton Indotineae: separating evidence from hype—a narrative review. *Indian Journal of Dermatology*. 2023 Sep 1;68(5):525-540. DOI: 10.4103/ijd.ijd\_832\_23
199. Sigurgeirsson B, Ólafsson JH, Þ Steinsson J, et al. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Archives of dermatology*. 2002 Mar 1;138(3):353-357. DOI: 10.1001/archderm.138.3.353
200. Maskan Bermudez N, Rodríguez-Tamez G, Perez S, et al. Onychomycosis: old and new. *Journal of Fungi*. 2023 May 12;9(5):559. DOI: 10.3390/jof9050559
201. Mikailov A, Cohen J, Joyce C, et al. Cost-effectiveness of confirmatory testing before treatment of onychomycosis. *JAMA dermatology*. 2016 Mar 1;152(3):276-281. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.4190
202. Inamadar A, Rengasamy M, Charugulla SN. Treatment approach for superficial dermatophytosis infections and factors contributing for noncompliance to antifungal therapy in India: An epidemiological survey. *Clinical dermatology review*. 2022 Jan 1;6(1):15-21. DOI: 10.4103/cdr.cdr\_122\_20
203. Verma SB, Panda S, Nenoff P, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: III. Antifungal resistance and treatment options. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2021 Jun 30;87(4):468-82. DOI: 10.25259/IJDVL\_303\_20
204. Shivanna R, Inamadar AC. Clinical failure of antifungal therapy of dermatophytoses: Recurrence, resistance, and remedy. *Indian Journal of Drugs in Dermatology*. 2017 Jan 1;3(1):1-3. DOI: 10.4103/ijdd.ijdd\_13\_17
205. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2015 Mar 1;172(3):616-641. DOI: 10.1111/bjd.13441
206. Shaw D, Singh S, Dogra S, et al. MIC and upper limit of wild-type distribution for 13 antifungal agents against a Trichophyton mentagrophytes-Trichophyton interdigitale complex of Indian origin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020 Mar 24;64(4):10-128. DOI: 10.1128/aac.01964-19
207. Sardana K, Kaur R, Arora P, et al. Is antifungal resistance a cause for treatment failure in dermatophytosis: A study focused on tinea corporis and cruris from a tertiary centre?. *Indian dermatology online journal*. 2018 Mar 1;9(2):90-95. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ\_137\_17
208. Parasramani SG, Jha A, Seetharam AK, et al. The menace of hyperkeratotic tinea infection: A new therapeutic combination on horizon. *IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology*. 2023 Jan 19;7(1):1-7. DOI: 10.18231/ijced.2021.001
209. Шамли НБ, Разнатовский КИ, Максимова МД. Случай необычайного клинического течения микоза гладкой кожи. *Проблемы медицинской микологии*. 2010;12(4):21-24.
210. Нусипов Е.Е. Микотические инфекции, проявляющиеся в виде кольцевидной эритемы (центробежная эритема Дарье). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015(2):55-58.
211. Новоселов А. Ю. Атипичный случай рубромикоза. *Успехи медицинской микологии*. 2004; 4: 121. EDN: TLAOSU.
212. Кочергин Н.Г., Максимов И.С., Додина М.И., и др. Распространённый дерматомироз, развившийся после комбинированной иммуносупрессивной терапии больного COVID-19. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022; 25 (4): 313-321. doi: 10.17816/dv109974DOI: 10.17816/dv109974
213. Козлова АД, Яцентюк СП, Соколов ВВ, Маноян МГ. Изучение резистентности патогенных и условно-патогенных грибов к противогрибковым препаратам. *Ветеринария сегодня*. 2022 Mar 27;11(1):20-6. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-1-20-26
214. Burkharta CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002 Oct 1;47(4):629-31. DOI: 10.1067/mjd.2002.124699
215. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Shear NH, Piguet V. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2018 Dec 2;16(12):929-38. DOI: 10.1080/14787210.2018.1544891
216. Сергеев Ю. В., Савченко Н. В., Сергеев А. Ю. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии онихомикозов во второй декаде XXI века. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012; 3: 73-80. EDN: RVMEJL.
217. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2007; 3: 9-16. EDN: RUXEAZ
218. Sowden JM, Allen BR. Naftifine—an antifungal drug with anti-inflammatory properties?. *Journal of Dermatological Treatment*. 1990 Jan 1;1(sup2):27-8. DOI: 10.3109/09546639009089027
219. Evans EG, James IG, Seaman RA, et al. Does naftifine have anti-inflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin. *British Journal of Dermatology*. 1993 Oct 1;129(4):437-42. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03172.x
220. Котрехова Л.П. Нафтифина гидрохлорид в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 91; 3: 153-160. DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-153-160
221. Rajagopalan M, Inamadar A, Mittal A, et al. Expert consensus on the management of dermatophytosis in India (ECTODERM India). *BMC dermatology*. 2018 Dec;18:1-1. DOI: 10.1186/s12895-018-0073-1
222. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(3). DOI: 10.1002/14651858.CD001434.pub2
223. Жарикова Н.Е., Сергеев В.Ю. Совершенствуя контроль излеченности при онихомикозе. *Успехи медицинской микологии*. 2014; 13: 180-183. EDN: TDRDNT.

### Сведения об авторе

Сергеев Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор Новосибирского государственного университета, Главный ученый секретарь Общероссийской общественной организации «Национальная академия микологии»

Поступила 18.09.2024.