

Грибковые инфекции суставов: современное состояние вопроса

*Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Россия

Резюме

Заболевания, вызываемые микроскопическими грибами (микозы), стали важной клинической проблемой последних десятилетий. Значимость микозов в ревматологии существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли- α и ингибиторов интерлейкина-17. Кроме того, возникает ряд вопросов при установлении своевременного и правильного диагноза, а также назначении рациональной терапии у больных с микотическим септическим артритом — заболеванием, достаточно сложным для курации. К наиболее распространённым этиологическим агентам грибкового артрита (ГА) относят *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. В настоящем обзоре рассматриваются проблемы диагностики и лечения ГА, ассоциированных с указанными возбудителями.

Ключевые слова: грибковый артрит; инвазивные микозы; кандидоз; аспергиллёз; бластомикоз; кокцидиоидоз; гистоплазмоз; споротрихоз; криптококкоз; противогрибковые препараты

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В. Грибковые инфекции суставов: современное состояние вопроса. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (3–4): 84–93. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-84-93>. EDN: YVNBSD.

Fungal Infections of Joints: the Current State of the Issue

*BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Diseases caused by microscopic fungi (mycoses) have become an important clinical problem in recent decades. The importance of mycoses in rheumatology has increased significantly due to the active introduction of genetically engineered biological drugs into clinical practice, primarily tumor necrosis factor- α inhibitors and interleukin-17 inhibitors. In addition, a number of questions arise when establishing timely and correct diagnosis, as well as prescribing rational therapy in patients with mycotic septic arthritis, a disease that is quite difficult to treat. The most common etiological agents of fungal arthritis (FA) include *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. This review examines the problems of diagnosis and treatment of FA associated with these pathogens.

Keywords: fungal arthritis; invasive mycoses; candidiasis; aspergillosis; blastomycosis; coccidioidosis; histoplasmosis; sporotrichosis; cryptococcosis; antifungal drugs

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V. Fungal infections of joints: the current state of the issue. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 84–93. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-84-93>. EDN: YVNBSD.

Введение

За последние десятилетия отмечается возрастание числа грибковых инфекций (микозов). Заболевания, вызываемые микроскопическими грибами, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий, в том числе инвазивных диагностических и лечебных процедур, применение глюкокортикоидов (ГК), старение населения планеты, иммунокомпрометирующие вирусные заболевания

привели к возникновению популяции пациентов со сниженным иммунитетом, что повышает риск развития инвазивных микозов. По данным, полученным из 120 стран мира, ежегодно регистрируется 6,5 млн случаев инвазивных микозов и 2,5 млн летальных исходов, непосредственно связанных с этими заболеваниями [1]. При этом спектр возбудителей микозов постоянно расширяется.

Значимость проблемы микозов в ревматологии существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-ин-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: belovbor@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: belovbor@yandex.ru



EDN: YVNBSD

женерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО α) и ингибиторов интерлейкина-17. Применение этих средств ассоциировалось с повышением риска развития оппортунистических инфекций, в том числе грибковых [2]. Помимо этого, ревматологи (равно и врачи других специальностей) могут столкнуться с рядом «подводных камней» при установлении своевременного и правильного диагноза, а также назначении рациональной терапии у больных с микотическим септическим артритом — заболеванием, достаточно сложным для курации. К наиболее распространённым этиологическим агентам грибкового артрита (ГА) относят *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum* [3]. В настоящем обзоре будут рассмотрены проблемы диагностики и лечения ГА, ассоциированных с указанными возбудителями.

Кандидозный артрит

Возбудители *Candida* spp. — одноклеточные дрожжевые микроорганизмы размером 6–10 мкм — распространены повсеместно. *Candida* spp. выявляют при посевах со слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта у 30–50% здоровых людей, со слизистой оболочки гениталий — у 20–30% здоровых женщин. Нарушение местных защитных барьеров макроорганизма, например, недавнее оперативное вмешательство, катетеризация вен, внутривенное употребление наркотиков, иммуносупрессия, парентеральная гипералиментация и длительное применение антибиотиков широкого спектра действия могут привести к кандидемии и диссеминированному кандидозу. *Candida albicans* остаётся наиболее распространённой причиной инвазивных кандидозов. Однако виды, не относящиеся к роду *albicans* (например, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. zeylanoides*), в совокупности составляют около половины всех случаев инвазивных форм. Несмотря на то, что *Candida* spp. являются наиболее распространённой причиной ГА, истинная частота последнего остаётся неизвестной.

Выделяют два варианта развития кандидозного ГА. Первый (примерно 20% случаев) заключается в развитии изолированного моноартрита (с преимущественным поражением коленного сустава, реже — тазобедренного или плечевого суставов), возникающего в результате прямой внутрисуставной инокуляции грибков, находящихся на коже, как правило, из-за заражения во время операции на суставе, артроцентеза или внутрисуставной инъекции лекарственных препаратов. Во втором случае (приблизительно 80%) моно- или олигоартрит разви-

ваются как осложнения гематогенного распространения кандидоза. Это наблюдается преимущественно у пациентов с иммунодефицитом. Клиническая картина кандидозного ГА схожа с таковой при бактериальном артрите. Большинство больных (>80%) жалуются на локальную боль и болезненность при пальпации; припухлость сустава присутствует примерно у 70%, тогда как локальная гиперемия встречается менее чем у 25%. Ограничение объёма движений в суставе наблюдается примерно у 40% пациентов. Следует отметить, что при ярких местных симптомах поражения сустава лихорадочный синдром может быть слабовыраженным или отсутствовать. Артрит обычно сопровождается метафизарным остеомиелитом, при этом наиболее частой локализацией последнего являются бедренная, большеберцовая и плечевая кости [4].

При лабораторном исследовании медиана числа лейкоцитов периферической крови повышена незначительно с диапазоном от нейтропении (<500 клеток/мм³) до лейкоцитоза (>20 000 клеток/мм³). Медианные значения СОЭ и СРБ, как правило, умеренно повышены, но с широким диапазоном. Например, в серии случаев, описанных М. N. Gamaletsou и соавт. [5], медиана СОЭ составила 56 мм/ч с диапазоном от 10 мм/ч до 118 мм/ч, в то время как медиана СРБ составила 28,9 мг/дл с диапазоном от 0,5 мг/дл до 141 мг/дл. В синовиальной жидкости обычно выявляют нейтрофильный лейкоцитоз. Так, медиана количества лейкоцитов в синовиальной жидкости в указанной серии случаев кандидозного ГА составила 27 500 клеток/мм³ с размахом от 100 клеток/мм³ до 220 000 клеток/мм³, при этом медианные значения других показателей были следующими: содержание нейтрофилов — 90%, глюкозы — приблизительно 60 мг/дл, белка — 5 г/дл.

Диагностику инфекции обычно осуществляют с помощью посева синовиальной жидкости, полученной путём аспирации через иглу, или биоптатов синовиальной оболочки с дальнейшим определением чувствительности выделенного гриба к антимикотикам. Исследования крови на гемокультуру даже при распространённом кандидозе дают положительные результаты только у 30–50% пациентов. Значимость выявления антигенов, входящих в состав клеточной стенки гриба (1,3- β -D-глюкан, галактоманнан), при кандидозном (равно и других) ГА в плане этиологической верификации диагноза окончательно не установлена.

Наиболее часто наблюдаемыми изменениями при диагностической визуализации являются деструкция костей и выпот в сустав с расширением мягких тканей, уменьшением объёма внутрисуставного пространства, периостальной реакцией, синовитом и лежащим в основе остеоартритом.

Лечение кандидозного ГА включает соответствующие противогрибковые препараты, дренаж

суставов и удаление протеза [6]. Американское общество инфекционных заболеваний (IDSA) рекомендовало пероральный приём флуконазола в дозе 400 мг (6 мг/кг) в день в течение 6 нед. Хорошей альтернативой является эхинокандин (каспофунгин 50–70 мг в день, микафунгин 100 мг в день или анидулафунгин 100 мг в день) в течение 2 нед. с последующим приёмом флуконазола в дозе 400 мг (6 мг/кг) в день в течение как минимум ещё 4 нед. Амфотерицин В (липидный комплекс) в дозе 3–5 мг/кг в день в течение 2 нед. с последующим приёмом флуконазола в дозе 400 мг (6 мг/кг) в день в течение как минимум ещё 4 нед. рассматривается как альтернатива, предпочитаемая в меньшей степени [7].

Липидные формы амфотерицина В минимизируют определённую почечную и системную токсичность, связанную с обычным амфотерицином, но они значительно дороже. 5-фторцитозин (150 мг/кг/день внутрь в четыре приёма) не следует применять в монотерапии, несмотря на его эффективность, из-за высокой вероятности развития резистентности; однако его можно использовать совместно с амфотерицином В. Внутрисуставное введение амфотерицина В служит полезным дополнением для локализованных инфекций, ограниченных суставной капсулой (ГА после прямой инокуляции) и при поражении суставов в рамках системных кандидозных инфекций. Однако раздражение синовиальной оболочки с развитием воспаления ограничивает этот способ применения. Устойчивость *Candida*, особенно видов non-*albicans*, к триазольным препаратам растёт. *Candida krusei* по своей природе устойчива к флуконазолу, *C. glabrata* может быть частично или полностью устойчива к флуконазолу, и наоборот, *C. lusitaniae* восприимчива к флуконазолу, но часто устойчива к амфотерицину В.

Противогрибковая монотерапия кандидозного ГА с минимально инвазивным артроскопическим вмешательством или без него может быть достаточной для достижения полного ответа при надлежащей продолжительности лечения у большинства пациентов. Мониторинг терапевтического ответа с помощью биомаркеров и визуализации может обеспечить персонализированный подход к решению вопроса о продолжительности терапии. Полный ответ на лечение достижим примерно у 80% пациентов, а частичный — почти у 20%. Хотя рецидивы случаются нередко, они обычно связаны с недостаточной продолжительностью терапии. Повторное начало противогрибковой терапии обычно приводит к успешному исходу.

Аспергиллёзный артрит

Основными возбудителями инвазивного аспергиллёза являются *A. fumigatus* (40–70%), *A. fla-*

vus (10–25%) и *A. niger* (10–20%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже. Факторы риска развития инвазивного аспергиллёза включают гематологические злокачественные новообразования, аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, трансплантацию солидных органов, СПИД, хроническую гранулематозную болезнь, хроническую лёгочную инфекцию и длительное использование иммуносупрессоров. Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом, другие пути инфицирования (пищевой, травматический, ожоговый и пр.) имеют меньшее значение. Основные патогенетические механизмы развития аспергиллёзного ГА — гематогенная диссеминация (52%) и прямая инокуляция возбудителя при медицинских манипуляциях (39%).

Опубликованы случаи развития септического артрита, вызванного ко-инфекцией *Aspergillus* + *M. tuberculosis*, а также аспергиллёзного ГА, имитирующего туберкулёз [8, 9], что подчёркивает динамическое взаимодействие между этими двумя патогенами, особенно в эндемичных регионах, а также среди пациентов получающих ГК и/или ИФНО-альфа. Боль и болезненность при пальпации инфицированного сустава являются наиболее распространёнными клиническими проявлениями, встречающимися почти в 90% случаев ГА, вызванного *Aspergillus*. Другие признаки, типичные для септического артрита, такие как лихорадка, гиперемия кожи, припухлость и ограничение объёма движений, встречаются реже ($\leq 26\%$). Примерно в половине случаев развивается моноартрит, у 25% больных наблюдается поражение ≥ 3 суставов в виде распространённого процесса.

Наиболее часто поражается коленный сустав с возможным развитием смежного остеомиелита бедренной и большеберцовой костей, за ним следуют межпозвоночные диски (спондилит) и тазобедренный сустав. Значения воспалительных биомаркеров при аспергиллёзном артрите имеют широкий диапазон распределений. Медианные значения лабораторных показателей, как правило, демонстрируют только лёгкие или умеренные повышения. Например, медиана количества лейкоцитов в крови зарегистрированных случаев артрита *Aspergillus* составила 9700/мкл, медиана содержания нейтрофилов — 71%. Медианная СОЭ в той же серии наблюдений была увеличена до 90 мм/ч, в то время как медианный уровень СРБ составил 3,6 мг/дл.

Показатели количества лейкоцитов в синовиальной жидкости также демонстрируют широкий разброс: медиана показывает умеренное повышение до 17 200/мкл, а содержание нейтрофилов составляет от 61 до 92%. Для этиологической диагностики аспергиллёзного ГА выпол-

няют культуральное исследование образцов синовиальной жидкости, биоптатов синовиальной оболочки или прилегающей костной ткани. Характерным признаком инвазивного аспергиллёза является выявление при микроскопии биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Эффективность гистологического исследования биоптата повышается при использовании импрегнации серебром по Гомори–Грокотту. При выполнении диагностических визуализационных методик наиболее частой находкой является лизис костной ткани.

Примерно в половине случаев выявляют смежный остеомиелит с распространением инфекционного процесса на окружающие мягкие ткани. МРТ демонстрирует повышенную интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях и пониженную — на T1-взвешенных изображениях. Лечение аспергиллёзного ГА — комбинация хирургического вмешательства (обработка и дренирование полости сустава) и медикаментозной терапии. В качестве препарата первой линии рекомендуется вориконазол, из альтернативных средств — каспофунгин и липидный комплекс амфотерицина В. Минимальная продолжительность лечения (при сочетании с остеомиелитом) — 8 нед., однако в зависимости от ответа на лечение сроки могут удлиниться до 6 мес. и более. Из-за недостаточной продолжительности терапии возможно развитие рецидива. Летальность при аспергиллёзном ГА достигает 35% в связи с диссеминированной инфекцией, остеомиелитом костей черепа и серьёзными сопутствующими заболеваниями [4].

Бластомикозный артрит

Бластомикоз, также известный как болезнь Гилкрита или североамериканский бластомикоз, является пиогранулёматозным системным заболеванием, вызываемым диморфным грибом *Blastomyces dermatitidis*, который обычно встречается в сырых лесистых областях, а также в окрестностях озёр и рек на Среднем Западе и юго-востоке США. Инфекции также встречаются в Канаде, Центральной и Южной Америке и Африке. Первичное заражение обычно происходит в результате вдыхания аэрозольных конидий, хотя возможна и инокуляция при чрескожной травме. Факторы риска заражения *B. dermatitidis* включают участие в мероприятиях на открытом воздухе, особенно строительство, охоту и сельское хозяйство. Чаще болеют мужчины. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, реципиенты солидных органов и пациенты, получающие ГК, химиотерапию или другие иммуносупрессивные схемы, в большей степени предрасположены к серьёзным осложнениям при данной инфекции [6].

Большинство первичных инфекций *B. dermatitidis* протекают бессимптомно или малосимптомно и обычно распознаются только с помощью кожных проб. При прогрессировании первичного очага поражения развивается клиническая картина, похожая на туберкулёз, гистоплазмоз или кокцидиоидомикоз. У пациентов с хроническим бластомикозом возможно развитие пневмонии или диссеминированной формы инфекции, при которой может быть вовлечён в процесс практически любой орган. Наиболее распространённые внелёгочные проявления включают поражение кожи и подкожной клетчатки, а также костно-суставную патологию с преимущественным поражением позвоночника.

Бластомикозный артрит, как правило, моноартикулярный (чаще поражается коленный сустав, реже — голеностопный, локтевой, а также суставы запястья и кисти), может развиваться как следствие распространяющегося остеомиелита или путём гематогенной диссеминации. При отсутствии лечения, возможно, олиго-/полиартикулярное поражение. Это состояние может проявляться острым началом, значительной болью в суставах и их припухлостью, конституциональными симптомами, указывающими на инфекционный процесс (лихорадка, недомогание и потеря массы тела), а также признаками гнойного воспаления при исследовании пунктата синовиальной жидкости. У пациентов часто наблюдаются симптомы лёгочного бластомикоза, формируются кожные абсцессы, изъязвления или гнойные свищевые ходы [3].

Серологические тесты на бластомикоз имеют низкую эффективность и обычно не используются для установления микробиологического диагноза. Данные по обнаружению антигена в моче для диагностики костно-суставного бластомикоза неубедительны. Поэтому для выявления бластомикозного артрита необходимы одно или несколько прямых доказательств наличия грибка в поражённом участке макроорганизма: положительный результат посева пунктатов синовиальной жидкости либо положительный результат посева биоптатов синовиальной оболочки или ткани из любого другого очага инфекции.

Следует иметь в виду, что посева синовиальной жидкости могут не дать положительного результата, если время инкубации слишком короткое или если пациент уже получал противогрибковые препараты. Так, в группе из 46 пациентов, 14 из которых имели локализацию процесса в костях и суставах, гистопатологические данные коррелировали с результатами микробиологического исследования у 31 (67,4%) пациента, тогда как у 11 (24%) пациентов рост *Blastomyces* не выявлен [10]. Поэтому инкубация образцов от пациентов с подозрением на костно-суставной бласто-

микоз должна проводиться в течение как минимум 4 нед. Отличительного рентгенологического проявления бластомикозного костного поражения не существует, наиболее распространённой находкой является очаговый лизис костей с минимальной периостальной реакцией или формированием секвестров. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами может указывать на остеобластическую активность в поражённых костях и суставах. МРТ помогает оценить степень поражения костей и суставов и выявить смежные абсцессы мягких тканей. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-дезоксиглюкозой может быть полезной для обнаружения бессимптомных костных локализаций инфекционного процесса.

Амфотерицин В, итраконазол (200 мг 3 раза в день в течение 3 дней, а затем 200 мг два раза в день) и флуконазол являются эффективными методами лечения бластомикоза. Согласно рекомендациям IDSA, пациенты с костно-суставным бластомикозом должны получать, как минимум, 12-месячный курс противогрибковой терапии из-за частых рецидивов [11]. При анализе данных из 79 отчётов о случаях заболевания медиана продолжительности лечения составила 225 дней (диапазон от 4 до 780 дней), при этом было всего 2 рецидива. Среди 65 пациентов, по которым имелись данные о смертности, умерли 3 больных (4,6%); из них только один летальный исход был связан с бластомикозом. Это согласуется с результатами ретроспективного исследования 45 пациентов с инфекциями костей и суставов, где умерли 4% пациентов. Такие последствия, как нарушения опорно-двигательной функции, присутствовали у 24% пациентов [12].

Хирургическое дренирование и санацию следует проводить у пациентов с тяжёлыми формами заболевания, абсцессами мягких тканей и в случаях, не поддающихся лечению противогрибковыми препаратами.

Кокцидиоидозный артрит

Coccidioides immitis — диморфный грибок, который обитает в почвах пустынных регионов на юго-западе США, на севере Мексики и в некоторых частях Центральной и Южной Америки. Инфицирование происходит после вдыхания спороподобных клеток, известных как артрспоры или артроконидии. Эта первичная лёгочная инфекция протекает бессимптомно в 60% случаев, а распространение на мозговые оболочки, кожу, лимфатические узлы, подкожную клетчатку, кости и суставы происходит только у 1% пациентов [4]. Кокцидиоидомикоз проявляет отличительную склонность к поражению костей и суставов среди эндемичных микозов. Доброкачественные артралгии и артриты являются обычным явлением при

наличии симптомов первичной инфекции. Наряду с общепризнанными предрасполагающими факторами (СПИД или первичный клеточный иммунодефицит, иммуносупрессивная терапия или химиотерапия), некоторые этнические группы, такие как филиппинцы и афроамериканцы, по-видимому, подвержены большему риску заражения [13]. Вспышки кокцидиоидомикоза часто регистрируются после пыльных бурь, землетрясений или других событий, сопровождающихся разрушением больших объёмов сухой почвы [14].

У лиц с первичной инфекцией в 20% случаев через 8–15 дней после начала заболевания может развиваться своеобразный синдром гиперчувствительности, получивший название «Лихорадка долины святого Иоахима» или «Ревматизм пустыни», который характеризуется лихорадкой, миалгиями, кашлем, болью в груди, болью в горле, артралгиями, артритом, конъюнктивитом, узловатой или мультиформной эритемой и эозинофилией [15]. Симптомы обычно разрешаются в течение нескольких дней или недель. Возможно развитие более тяжёлой лёгочной инфекции, проявляющейся лимфаденопатией корней лёгких, плевральным выпотом и формированием лёгочных полостей, причём симптомы могут усиливаться и ослабевать в течение месяцев или даже лет. Диссеминированный кокцидиоидомикоз может возникнуть в течение нескольких недель или лет после первичной инфекции [6, 16].

Кокцидиоидную этиологию поражения суставов следует заподозрить при развитии моно- или полиартрита у пациента, проживающего или пребывавшего в эндемичной местности. При этом симптомы поражения лёгких (клинические и/или рентгенологические) могут отсутствовать. В 1/3 случаев развивается острый мигрирующий полиартрит с преимущественным поражением голеностопных и коленных суставов, при этом ремиссия наступает через две–четыре недели без каких-либо остаточных изменений. При развитии хронического прогрессирующего моно- или полиартрита вследствие прямого или гематогенного распространения из очага инфекции поражается преимущественно коленный сустав, реже — локтевые, лучезапястные, тазобедренные и голеностопные суставы. Мелкие суставы, как правило, в процесс не вовлекаются. Артрит, развивающийся как следствие смежного остеомиелита, отличается быстрым развитием деструктивных изменений суставных поверхностей в отличие от длительного хронического процесса при гематогенном распространении инфекции [3, 14].

Специфических лабораторных признаков костно-суставного кокцидиоидомикоза нет. Количество лейкоцитов и уровень С-реактивного белка могут быть нормальными или повышенными. Диссеминированный кокцидиоидомикоз,

связанный с множественной инфекцией костей, может вызывать гиперкальциемию.

Выявление в сыворотке крови специфических антикокцидиоидных антител в большинстве случаев является важным фактом, дающим информацию как для диагностики инфекции, так и для последующего наблюдения и мониторинга ответа на лечение. На ранних стадиях заболевания или во время реактивации IgM-антитела можно обнаружить с помощью пробирочной преципитации или менее специфичных методов латексной агглютинации. На поздних стадиях инфекции IgG-антитела выявляют с помощью реакции связывания комплемента (РСК). Достаточной чувствительностью и специфичностью для определения как IgM-, так и IgG-антител обладает иммуноферментный анализ. У небольшого числа пациентов с выраженными иммунологическими нарушениями серологические тесты на кокцидиоидомикоз могут быть отрицательными [17]. Культуры крови бывают позитивными достаточно редко.

При артроцентезе синовиальная оболочка выглядит воспалённой, с гипертрофированными ворсинчатыми выступами, образованием паннуса с неказеозными гранулёмами и сферулами, содержащими кокцидиоидные эндоспоры. При отправке образцов тканей или жидкостей, предположительно инфицированных *Coccidioides* spp., а также *Blastomyces* spp. и *Histoplasma* spp., следует заранее предупредить персонал лаборатории клинической микробиологии, чтобы инфицированный материал можно было обработать и культивировать с соблюдением соответствующих процедур изоляции во избежание аэрозолизации и инфицирования сотрудников. При выполнении гистопатологического исследования отмечается некротическая гранулематозная ткань, состоящая из эпителиоидных многоядерных гигантских клеточных гранулём и включающая сферулы диаметром от 20 до 50 мкм, содержащие эндоспоры. Культуральные исследования биоптатов дают положительные результаты, как правило, в течение 7 дней.

Обзорные рентгенограммы костей и суставов часто выявляют «изъеденные молью» остеолитические дефекты со склерозом и утолщением кортикального слоя при сопутствующем хроническом остеомиелите. Также могут наблюдаться синовиальные выпоты, остеопения и анкилоз. Типичные результаты МРТ при кокцидиоидном артрите периферических суставов включают синовиальные аномалии, потерю суставного хряща и субхондральной кости [18]. В отличие от обзорной рентгенографии сканирование с технецием-99m и галлием-67 может с большей чувствительностью выявить ранние поражения костей и мягких тканей.

При реактивном артрите (лихорадка долины святого Иоахима), сопровождающем первичный

кокцидиоидомикоз, противогрибковое лечение не показано. В этих случаях считают достаточным назначение анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Амфотерицин В (общая доза 1–10 г) остаётся наиболее эффективным средством лечения тяжёлых инфекций, связанных с поражением скелета. Итраконазол (200 мг два раза в день) и флуконазол (400 мг в день) являются полноценными альтернативами для неопасных для жизни инфекций. Также можно рассмотреть назначение высоких доз (>800 мг) кетоконазола. IDSA рекомендует противогрибковые триазолы для всех случаев, за исключением тяжёлых ситуаций, когда следует использовать амфотерицин В [19]. Продолжительность лечения определяется клинической, микробиологической и рентгенологической динамикой, составляя 1 год или более. Возможно развитие рецидива заболевания после прекращения противогрибковой терапии. При наличии показаний выполняют открытый дренаж суставной полости, синовэктомия и артротомия.

Гистоплазмозный артрит

Histoplasma capsulatum — факультативный внутриклеточный паразит — является термически диморфным грибом, эндемичным для многих регионов, включая юго-восточные и среднезападные штаты США, Канаду, Центральную и Южную Америку, Китай, Индию, Юго-Восточную Азию и Африку. Вспышки гистоплазмоза часто происходят вблизи района раскопок или строительных площадок. Вдыхание инфекционных конидий происходит после разрушения почвы, которая имеет высокую нагрузку *H. capsulatum*. Африканский гистоплазмоз вызывается *H. capsulatum var duboissi* и имеет другой клинический спектр, поражающий кожу и кости.

Гистоплазмоз может возникнуть у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая ВИЧ-инфекцию с содержанием CD4⁺ Т-клеток менее чем 200 /мм³, длительное применение ГК, в основном, при ревматических заболеваниях, острый лейкоз с нейтропенией.

Большинство первичных инфекций протекают бессимптомно или в лёгкой форме и проходят самостоятельно; однако тяжёлые инфекции, особенно у младенцев и маленьких детей, могут проявляться острым гриппоподобным синдромом во время первичной стадии. Макроорганизм-хозяин может стать уязвимым для повторного заражения, что приводит к острому гистоплазмозу или хроническому лёгочному и диссеминированному заболеванию. Диссеминированное заболевание встречается редко, в основном поражая детей и лиц с ослабленным иммунитетом [4]. Кости и суставы поражаются редко. Наиболее частое ревма-

тическое проявление возникает во время первичной инфекции в виде мигрирующего полиартрита, сопровождающегося другими реакциями гиперчувствительности, такими как узловатая и мультиформная эритемы, плеврит и перикардит. Суставная патология регрессирует самостоятельно и без каких-либо последствий [16, 20]. Другой синдром, выявленный во время значимой вспышки гистоплазмоза, напоминал саркоидоз, проявляясь медиастиальной лимфаденопатией и артралгией. При этом поражение суставов может быть моно- или полиартикулярным и часто симметричным. Чаще всего поражаются коленные, голеностопные, суставы запястья и кисти. Септический артрит и тендовагинит, вызванные *H. capsulatum*, как осложнение диссеминированного заболевания встречаются редко.

Диагностика основана на обнаружении грибка в тканях или экссудатах, но возбудитель может быть идентифицирован только в 70% случаев. Посевы крови оказываются наиболее полезными при диссеминированном заболевании [6]. Посевы синовиальной жидкости обычно отрицательные у пациентов с артралгией или артритом, связанными с острым лёгочным гистоплазмозом. Комплементсвязывающие антитела к гистоплазмину и антигенам гистоплазмы обычно выявляются через две–три недели после начала заболевания и служат важным диагностическим тестом в титрах 1/32 или выше. Четырёхкратное увеличение титров также указывает на активную инфекцию. Ложноположительные результаты РСК могут возникать из-за перекрёстной реакции с антителами к *B. dermatitidis* и *C. immitis*. Напротив, ложноотрицательные результаты могут быть у пациентов с тяжёлыми дефектами В- или Т-клеточного иммунитета. Обнаружение антигена полисахарида гистоплазмы в жидкостях организма (моча и кровь) обеспечивает быструю диагностику острой инфекции, особенно при диссеминированном заболевании, при этом чувствительность теста составляет приблизительно 90% [21].

Оптимальным методом визуализации гистоплазмозного артрита является МРТ, при выполнении которой также могут быть выявлены свищевые ходы, внутрикостные абсцессы или некроз.

Для лечения ревматологических синдромов, ассоциированных с острым лёгочным гистоплазмозом, применяют НПВП, продолжительность терапии которыми зависит от разрешения симптомов артрита. При рецидивах артрита возможен повторный короткий курс НПВП. При отсутствии эффекта показано назначение ГК только при продолжении противогрибкового лечения. Для пациентов с септическим артритом или тендовагинитом показаны амфотерицин В, итраконазол и флуконазол, причём лечение обычно длится от

шести до восемнадцати месяцев, хотя более короткий курс также может быть эффективным.

Споротрихозный артрит

Споротрихоз — хроническая вялотекущая грибковая инфекция, редко поражает опорно-двигательный аппарат. Возбудитель, *Sporothrix schenckii*, диморфный грибок, обычно встречается в почве, древесине, гниющей растительности и различных растительных материалах. Он особенно распространён в умеренном и тропическом климате. Споротрихоз — профессиональное заболевание, встречающееся среди садоводов, рабочих растительных питомников, каменщиков, фермеров, лесников и возникающее, как правило, спорадически. Типичный путь заражения — через травматические повреждения кожи, загрязнённые почвой или растительными материалами, реже — через дыхательные пути.

Большинство случаев проявляются как фиксированные кожные (споротрихозный шанкр) или располагающиеся по линиям кожных лимфатических сосудов (кожно-лимфатические) формы. После чрескожной инокуляции на месте поражения через несколько дней или недель появляется папула, которая может увеличиваться и изъязвляться. Узелки, которые по внешнему виду похожи на первичное поражение, могут распространяться проксимально на фоне неизменной кожи. Такая картина лимфангиита в виде плотного толстого тяжа с множественными узлами по ходу дренирующего лимфатического сосуда типична, но не специфична для споротрихоза и может наблюдаться при других грибковых инфекциях, атипичных микобактериозах, туляремии и нокардиозе. Вовлечение костно-суставных структур или внутренних органов встречается редко, как правило, чаще у лиц, страдающих алкоголизмом или иммунодефицитом, особенно у больных СПИДом. Также были зарегистрированы сообщения о конъюнктивальной инфекции, менингите, поражении лёгких и даже сепсисе.

Споротрихозный артрит — редкая форма грибкового артрита. Костно-суставные осложнения могут возникнуть из-за смежного распространения инфекции из кожных очагов или путём гематогенной диссеминации. Редкость поражения опорно-двигательного аппарата при этом состоянии часто приводит к задержкам в диагностике, ненадлежащему лечению и потенциально длительной инвалидности. В обзоре англоязычной литературы G. N. Yacobucci и соавт. [22] выявили 46 документированных случаев споротрихозного артрита. Большинство случаев было зарегистрировано у мужчин европеоидной расы, как правило, в возрасте от 51 до 53 лет, преимущественно занятых в сельском хозяйстве или на тяжёлых

физических работах. Поражение суставов варьировалось от моно- до полиартикулярного. Наиболее часто поражался коленный сустав (64%), далее следовали суставы запястья и кисти (50%), локтевые (24%) и голеностопные (20%). Также сообщалось о бурсите и теносиновите. У немногих пациентов наблюдались конституциональные симптомы (5%) или лейкоцитоз (7%); однако в большинстве случаев (87,5%) отмечалась повышенная СОЭ. Наиболее распространённые рентгенологические признаки — периартикулярная остеопения, отёк мягких тканей, эрозия суставного хряща и выпот в суставы. Сцинтиграфия с галлием-67 может выявить повышенное поглощение изотопа в поражённых суставах. Диагноз верифицируют с помощью посевов синовиальной жидкости или биопсии синовиальной оболочки, при этом исследование обычно выявляет хронические неспецифические воспалительные изменения и неказеозный гранулёматозный синовит. Иногда при споротрихозе наблюдают феномен, получивший название «астероидные тельца», т. е. округлое толстостенное образование с клеткой гриба в центре, размером до 80 мкм и отходящими в разные стороны нитями-лучами. Посев синовиальной жидкости или биоптатов часто даёт положительный результат на *S. schenckii* в течение 14 дней.

В настоящее время нет проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований, которые бы определяли выбор оптимального терапевтического варианта для данной формы микоза. Итраконазол является предпочтительным препаратом для инфекций, не угрожающих жизни. Фиксированную кожную или кожно-лимфатическую формы заболевания следует лечить в течение трёх–шести месяцев. Лечение лёгочного споротрихоза часто менее эффективно. В случаях тяжёлого мультисистемного поражения (например, менингеальной и диссеминированной форм) и у пациентов со СПИДом необходима терапия амфотерицином В. Такие пациенты должны получать пожизненное лечение итраконазолом для предотвращения диссеминированных форм, что подчёркивает необходимость постоянного, длительного лечения в тяжёлых случаях. Кетоконазол и амфотерицин В применялись для лечения костно-суставного поражения, причём итраконазол также показал свою эффективность. Однако рецидив заболевания является обычным явлением после любого лечения. Поэтому итраконазол должен быть средством выбора, назначаемым в течение 12 мес. по 200 мг два раза в день в случаях споротрихозного артрита [23]. При неэффективности итраконазола назначают амфотерицин В. Флуконазол рассматривается только в случае плохой переносимости амфотерицина В. Образование свищей может потребовать хирургического вмешательства.

Криптококковый артрит

Cryptococcus neoformans — диморфный, инкапсулированный дрожжеподобный грибок, встречающийся в природе по всему миру. Криптококкоз может быть острым, подострым или хроническим и обычно проявляется как первичная лёгочная инфекция после вдыхания микроорганизма. При гематогенном распространении возможно поражение различных органов и систем, включая кости и суставы.

Наиболее распространённым проявлением криптококкоза со стороны опорно-двигательного аппарата является остеомиелит. Артрит встречается редко и обычно возникает как следствие смежного остеомиелита. Как правило, выявляют моноартрит, хотя возможно развитие олиго- и полиартрита. Чаще поражается коленный сустав, но также могут быть вовлечены локтевой, грудино-ключичный, крестцово-подвздошный и голеностопный суставы. Наблюдаются системные симптомы, такие как недомогание, потеря массы тела и субфебрильная температура. При физикальном обследовании может быть выявлен суставной выпот различной степени выраженности. Процесс обычно протекает подостро или хронически, с интервалом времени постановки диагноза от двух недель до восьми месяцев.

Диагноз криптококкового остеомиелита или артрита подтверждается выделением *C. neoformans* из биоптатов кости, синовиальной оболочки или синовиальной жидкости. В биоптатах выявляют инкапсулированный округлый грибок диаметром от четырёх до шести микрон с узким основанием почкования. Окрашивание муцикармином по Гомори демонстрирует красновато-розовую полисахаридную капсулу грибка, что позволяет дифференцировать его от других дрожжеподобных грибов. Серологические тесты на криптококковый антиген в сыворотке или спинномозговой жидкости могут служить дополнительным доказательством, однако отрицательные результаты не исключают наличия костно-суставного криптококкового заболевания [16].

Комбинированное терапевтическое и хирургическое лечение даёт наилучшие результаты. Иногда в рефрактерных случаях может потребоваться хирургическая санация или кюретаж, хотя в руководстве IDSA по лечению криптококкового артрита дренирование сустава как необходимая процедура не рассматривается [24]. В качестве эффективного медикаментозного лечения рекомендуется применение амфотерицина В внутривенно и 5-фторцитозина внутрь. Продолжительность лечения в конечном итоге зависит от клинических и рентгенологических данных, при этом оправданными являются курсы от шести до двенадцати месяцев. Для пациентов со СПИДом и со значительной продолжительной иммуносу-

прессией рекомендуется длительная терапия флуконазолом.

Заключение

Таким образом, ГА по-прежнему представляет собой весьма нелёгкую задачу в плане диагностики и лечения. Отсутствие характерных признаков болезни, сложности выделения и идентификации этиологических агентов, ограниченный объём исследований по патофизиологии микозов, отсутствие вариантов лечения, основанных на результатах контролируемых испытаний — это далеко не полный перечень вопросов, ждущих своего решения. Программа дальнейших исследований должна включать [3]:

— исследования, углубляющие понимание патофизиологии ГА и развития резистентности к противогрибковым препаратам с целью улучшения лечения пациентов с грибковыми инфекциями;

— исследования, направленные на поиск новых противогрибковых средств с меньшим количеством нежелательных явлений и лучшим проникновением в костные и суставные ткани, что позволит сократить продолжительность лечения

и гарантировать хорошие клинические результаты у пациентов с ГА;

— исследования, направленные на дополнительную оценку быстрых идентификационных тестов с более высокой чувствительностью и специфичностью, что будет способствовать более раннему выявлению и лечению ГА и микозов в целом.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература/References

1. Denning D. W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis.* 2024 Jul; 24 (7): e428–e438. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.
2. Vallabhaneni S., Chiller T. M. Fungal infections and new biologic therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18 (5): 29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1.
3. Kong Y. X., Kong K. O. Fungal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2025 Mar; 39 (2): 102058. doi: 10.1016/j.berh.2025.102058.
4. Gamaletsou M. N., Rammaert B., Brause B., Bueno M. A., Dadwal S. S., Henry M. W. et al. Osteoarticular mycoses. *Clin Microbiol Rev.* 2022; 35 (4): e0008619. doi: 10.1128/cmr.00086-19.
5. Gamaletsou M. N., Rammaert B., Bueno M. A., Sipsas N. V., Moriyama B., Kontoyiannis D. P. et al. Candida arthritis: analysis of 112 pediatric and adult cases. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Dec 23; 3 (1): ofv207. doi: 10.1093/ofid/ofv207.
6. Bariteau J. T., Waryasz G. R., McDonnell M., Fischer S. A., Hayda R. A., Born C. T. Fungal osteomyelitis and septic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014; 22 (6): 390–401. doi: 10.5435/JAAOS-22-06-390.
7. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R., Clancy C. J., Marr K. A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62 (4): e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933.
8. Kumar M., Thilak J., Zahoor A., Jyothi A. Septic arthritis due to tubercular and *Aspergillus* co-infection. *Indian J Orthop.* 2016; 50 (3): 327–30. doi: 10.4103/0019-5413.181783.
9. Tiwari V., Khatri K., Khan S. A., Nath D. Disseminated *Aspergillus flavus* following septic arthritis in an immunocompetent patient: a case report. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 709. doi: 10.1186/1756-0500-7-709.
10. Patel A. J., Gattuso P., Reddy V. B. Diagnosis of blastomycosis in surgical pathology and cytopathology: correlation with microbiologic culture. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34 (2): 256–61. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ca48a5. PMID: 20090507.
11. Chapman S. W., Dismukes W. E., Proia L. A., Bradsher R. W., Pappas P. G., Threlkeld M. G. et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (12): 1801–12. doi: 10.1086/588300.
12. Oppenheimer M., Embil J. M., Black B., Wiebe L., Limerick B., MacDonald K., Treppman E. Blastomycosis of bones and joints. *South Med J.* 2007; 100 (6): 570–8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3180487a92.
13. Cuéllar M. L., Silveira L. H., Citera G., Cabrera G. E., Valle R. Other fungal arthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993; 19 (2): 439–55.
14. Donovan F. M., Ampel N. M., Thompson G. R. 3rd. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2025; 39 (1): 183–197. doi: 10.1016/j.idc.2024.11.012.
15. Cuéllar M. L., Silveira L. H., Espinoza L. R. Fungal arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51 (5): 690–697. doi: 10.1136/ard.51.5.690.
16. Mishra A., Juneja D. Fungal arthritis: A challenging clinical entity. *World J Orthop.* 2023; 14 (2): 55–63. doi: 10.5312/wjo.v14.i2.55.
17. Adam R. D., Elliott S. P., Taljanovic M. S. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med.* 2009; 122 (8): 770–777. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.024.
18. Lund P. J., Chan K. M., Unger E. C., Galgiani T. N., Pitt M. J. Magnetic resonance imaging in coccidioid arthritis. *Skeletal Radiol.* 1996; 25 (7): 661–665. doi: 10.1007/s002560050154.
19. Galgiani J. N., Ampel N. M., Blair J. E., Catanzaro A., Geertsma F., Hoover S. E. et al. 2016 Infectious diseases society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (6): e112–46. doi: 10.1093/cid/ciw360.
20. Kohli R., Hadley S. Fungal arthritis and osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2005; 19 (4): 831–851. doi: 10.1016/j.idc.2005.08.004.
21. Wheat L. J., Kohler R. B., Tewari R. P. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med.* 1986; 314 (2): 83–88. doi: 10.1056/NEJM198601093140205.
22. Yacoubucci G. N., Santilli M. D. Sporotrichosis of the knee. A case report. *Orthopedics.* 1986; 9 (3): 387–90. doi: 10.3928/0147-7447-19860301-11.
23. Kauffman C. A., Hajjeh R., Chapman S. W. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000; 30 (4): 684–7. doi: 10.1086/313751.
24. Perfect J. R., Dismukes W. E., Dromer F., Goldman D. L., Graybill J. R., Hamill R. J. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (3): 291–322. doi: 10.1086/649858.

Поступила / Received 01.04.2025
Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Информация об авторах

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

About the authors

Boris S. Belov — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN code: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706