

Научная статья

УДК 616.757.7-007.681-002.828-036.87

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-1-59-66>

Патогенетическая и клиническая значимость грибкового поражения ладонного апоневроза при контрактуре Дюпюитрена

Т.А. Ступина✉, Н.А. Щудло, Т.Н. Варсегова, Д.А. Останина

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Анатольевна Ступина, StupinaSTA@mail.ru

Аннотация

Введение. Среди общепринятых теорий этиологии и патогенеза ладонного фасциального фиброматоза роль инфекционных факторов не рассматривается, однако встречаются упоминания о грибковых поражениях кожи у пациентов с продвинутыми контрактурами и единичные исследования, выявившие грибковую инфекцию в операционном материале таких пациентов.

Цель работы – оценить патогенетическую и клиническую значимость грибкового поражения ладонной фасции при контрактуре Дюпюитрена.

Материалы и методы. Изучена 41 история болезни пациентов, оперированных по поводу контрактуры Дюпюитрена II-IV степени. Операционный материал исследован на свето-оптическом уровне (окраски гематоксилин-эозин и метенамином-серебром P.A.S.M.) и методом сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. Грибковое поражение ладонного апоневроза выявлено у 20 пациентов из 41, обнаружены различные варианты тканевой реакции на внедрение грибов в ладонный апоневроз и перфорирующие его кровеносные сосуды. Группы пациентов без признаков грибковой инвазии ($n = 21$) и с признаками грибкового поражения ладонного апоневроза ($n = 20$) сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, но достоверно отличаются по частоте ранних рецидивов – 0 против 25 % в группе с грибковым поражением ($p = 0,02$).

Обсуждение. Иммуногенетические особенности пациентов с ладонным фасциальным фиброматозом и характерные поражения кожи создают общие и местные условия для внедрения грибковой флоры.

Заключение. Гистологическое выявление псевдогиф рода *Candida* в ладонном апоневрозе и просветах кровеносных сосудов у пациентов с контрактурой Дюпюитрена верифицирует инвазивный кандидоз, статистически доказана взаимосвязь грибкового поражения апоневроза с увеличением частоты ранних рецидивов контрактуры. Для увеличения длительности безрецидивного периода и, потенциально, продолжительности жизни пациентов необходимы консультации инфекционистов-микологов и коррекция модифицируемых факторов риска кандидоза.

Ключевые слова: ладонный фасциальный фиброматоз, контрактура Дюпюитрена, микозы, рецидивы

Для цитирования: Ступина Т.А., Щудло Н.А., Варсегова Т.Н., Останина Д.А. Патогенетическая и клиническая значимость грибкового поражения ладонного апоневроза при контрактуре Дюпюитрена. *Гений ортопедии*. 2024;30(1):59-66. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-59-66. EDN: PWOGVE.



Pathogenetic and clinical significance of fungal infection of the palmar aponeurosis in Dupuytren's contracture

T.A. Stupina✉, N.A. Shchudlo, T.N. Varsegova, D.A. Ostanina

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Tatyana A. Stupina, StupinaSTA@mail.ru

Abstract

Introduction Among the generally accepted theories of the etiology and pathogenesis of palmar fascial fibromatosis, the role of infectious factors has not been considered; however, there are references to fungal skin lesions in patients with advanced contractures and several studies that identified fungal infection in surgical material from such patients.

The purpose of the work was to assess the pathogenetic and clinical significance of fungal infection of the palmar fascia in Dupuytren's contracture.

Materials and methods We studied 41 medical records of patients operated on for Dupuytren's contracture in stages II-IV. The surgical material was examined at the light-optical level (hematoxylin-eosin and methenamine-silver PASM stains) and with scanning electron microscopy.

Results Fungal infection of the palmar aponeurosis was detected in 20 out of 41 patients; various types of tissue reaction to the introduction of fungi into the palmar aponeurosis and the blood vessels perforating it were found. Groups of patients without signs of fungal invasion ($n = 21$) and with signs of fungal infection of the palmar aponeurosis ($n = 20$) were comparable in clinical and demographic characteristics, but significantly differed in the rate of early relapses, 0 versus 25 % in the group with fungal infection ($p = 0.02$).

Discussion The immunogenetic characteristics of patients with palmar fascial fibromatosis and characteristic skin lesions create general and local conditions for the introduction of fungal flora.

Conclusion Histological detection of pseudohyphae of the genus *Candida* in the palmar aponeurosis and the lumens of blood vessels in patients with Dupuytren's contracture verifies invasive candidiasis; the relationship between fungal infection of the aponeurosis and an increased rate of early relapses of contracture has been statistically proven. To increase the duration of the relapse-free period and potentially the life expectancy of patients, consultations with infectious disease mycologists and correction of modifiable risk factors for candidiasis are necessary.

Keywords: palmar fascial fibromatosis, Dupuytren's contracture, mycoses, relapses

For citation: Stupina TA, Shchudlo NA, Varsegova TN, Ostanina DA. Pathogenetic and clinical significance of fungal infection of the palmar aponeurosis in Dupuytren's contracture. *Genij Ortopedii*. 2024;30(1):59-66. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-59-66

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Дюпюитрена (ладонный фасциальный фиброматоз – ЛФФ) относится к фибропролиферативным заболеваниям соединительной ткани, которое характеризуется повышенным содержанием миофибробластов, гиперпродукцией коллагена III и I типов, утолщением и контракцией ладонно-пальцевой фасции и дермы кожи [1]. Изменения фасциальных структур и покровных тканей приводят к ограничениям разгибания пальцев, а затем – к контрактурам и фиксированной деформации пястно-фалангового и межфаланговых суставов, снижению силы кистевого схвата [2]. Эти изменения неизбежно снижают качество жизни пациентов, нарушая профессиональные навыки, повседневную активность и социальные контакты [3]. Несмотря на разработку множества методик консервативного, хирургического и миниинвазивного лечения контрактуры Дюпюитрена [4], фасциальный фиброматоз считается инкурабельным, поскольку обладает инфильтративным ростом и рецидивирует [5].

Среди общепринятых теорий этиологии и патогенеза болезни Дюпюитрена основными являются генетическая, микротравматическая, иммунологическая, токсическая, ишемическая [6], метаболическая [7]. Для фиброматозных узлов характерны микрососудистые изменения, прежде всего, окклюзия капилляров и пролиферация перicyтов, а также присутствие макрофагов, численность которых коррелирует с количеством миофибробластов; вокруг узлов локализуются лимфоциты [8].

Несмотря на выявление клеток воспалительного ряда у большинства пациентов, роль инфекционных факторов в развитии фасциального фиброматоза традиционно не рассматривается. Однако описан случай флегмонозно-абсцедирующей инфекции при первой стадии заболевания [9], развитие микозов кожи упоминается при контрактурах тяжёлой степени [10]. Втяжения кожи, формирующиеся у некоторых пациентов на ранних стадиях заболевания [11], могут способствовать проникновению возбудителя инфекции вглубь [12]. С помощью сканирующей электронной микроскопии у пациентов с контрактурой Дюпюитрена было установлено наличие почкующейся грибковой флоры в иссечённых при фасциэктомии участках патологически изменённого апоневроза [13]. Диагностика микозов критична не только для полноценной послеоперационной реабилитации, но и дальнейшей жизни пациентов, однако остаётся неясной патогенетическая и клиническая значимость микотической инвазии фасциальных структур кисти.

Цель работы – оценить патогенетическую и клиническую значимость грибкового поражения ладонной фасции при контрактуре Дюпюитрена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2017–2020 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова прооперировано 153 пациента с контрактурой Дюпюитрена. Методом случайного отбора сформирована выборка из 41 пациента с контрактурой II-IV степеней по R. Tubiana [14], перенесших частичную фасциэктомию. Среди них было 39 мужчин и 2 женщины в возрасте от 39 до 77 лет.

Критерии включения – клинически выраженный и гистологически подтверждённый ладонный фасциальный фиброматоз. Критерии невключения – контрактуры кисти другой этиологии.

Для гистологического исследования тканевые образцы после фиксации в 10 % растворе нейтрального формалина заключали в парафин по стандартной методике. На микротоме HM 450 Thermo Scientific (США) изготавливали парафиновые срезы (толщиной 5-7 мкм), которые окрашивали гематоксилином и эозином, для выявления мицелия грибов использовали окраску метенамином-серебром P.A.S.M. Светооптическое исследование и оцифровку изображений гистологических срезов осуществляли с помощью микроскопа AxioScope.A1 с цифровой камерой AxioCam и программного обеспечения Zen Blue Edition (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия).

Фиксированные в формалине тканевые образцы (размером 3 × 5 мм) для исследования в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) JSM-840 (Jeol, Япония) промывали в дистиллированной воде, затем обезвоживали в этаноле (от 70 до 96 %) и пропитывали 3,3-диметил-2-метиленил-2,2,1-гептаном (камфен) [15]. Образцы высушивали в термостате при 37 °С, затем с помощью токопроводящего клея монтировали на отполированные чистые алюминиевые диски и напыляли серебром в ионном напылителе IB-6 (Eiko, Япония). С помощью проводящей пасты обеспечивали отведение заряда с напыленной поверхности образца.

Для последующего клинико-статистического анализа по результатам исследования операционного материала на светооптическом уровне и СЭМ пациенты были подразделены на две группы: контрактура Дюпюитрена без признаков микотической инвазии (группа 1, $n = 21$) и контрактура Дюпюитрена с признаками микотического поражения ладонного апоневроза (группа 2, $n = 20$). Для сравнительного анализа использовали следующие параметры: возраст в момент начала ЛФФ, соотношение мужчин

и женщин, возраст на момент операции, частота ЛФФ обеих кистей, степень контрактуры, число пальцев с нарушенной функцией, частота первичных операций и операций по поводу рецидивов, частота обращений по поводу рецидивов.

Статистическую обработку количественных данных провели в программе Attestat (версия 9.3.1, разработчик И.П. Гайдышев, сертификат Роспатента № 2002611109). Гипотезы о нормальности распределения проверяли по критериям Шапиро – Уилка. Для некоторых выборок гипотеза о нормальности была отклонена, табличные данные представлены в виде медиан и квартилей, а также минимальных и максимальных значений ($Me (Q1 \div Q3)$) (min-max). Для проверки гипотез о различиях сравниваемых групп применяли критерий Манна – Уитни и точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При световой микроскопии парафиновых срезов у четырех пациентов из 41 (9,76 %) были выявлены признаки микотического поражения ладонного апоневроза. Псевдомицелиарные структуры (почкующиеся дрожжевые клетки и псевдогифы) располагались в очагах хронического воспаления с признаками активации лимфоцитов и макрофагов, а также отложениями аморфного эозинофильного вещества (рис. 1, а, б). Окраска Р.А.С.М. выявляла серебро-позитивные дрожжевые клетки и псевдогифы в периваскулярных пространствах и в просветах кровеносных сосудов (рис. 1, в, г). У одного пациента из четырёх в очагах хронического воспаления наряду с лимфоцитами и макрофагами обнаружены гигантские многоядерные макрофаги типа клеток инородных тел, дегенеративно изменённые эозинофилы (рис. 1, д).

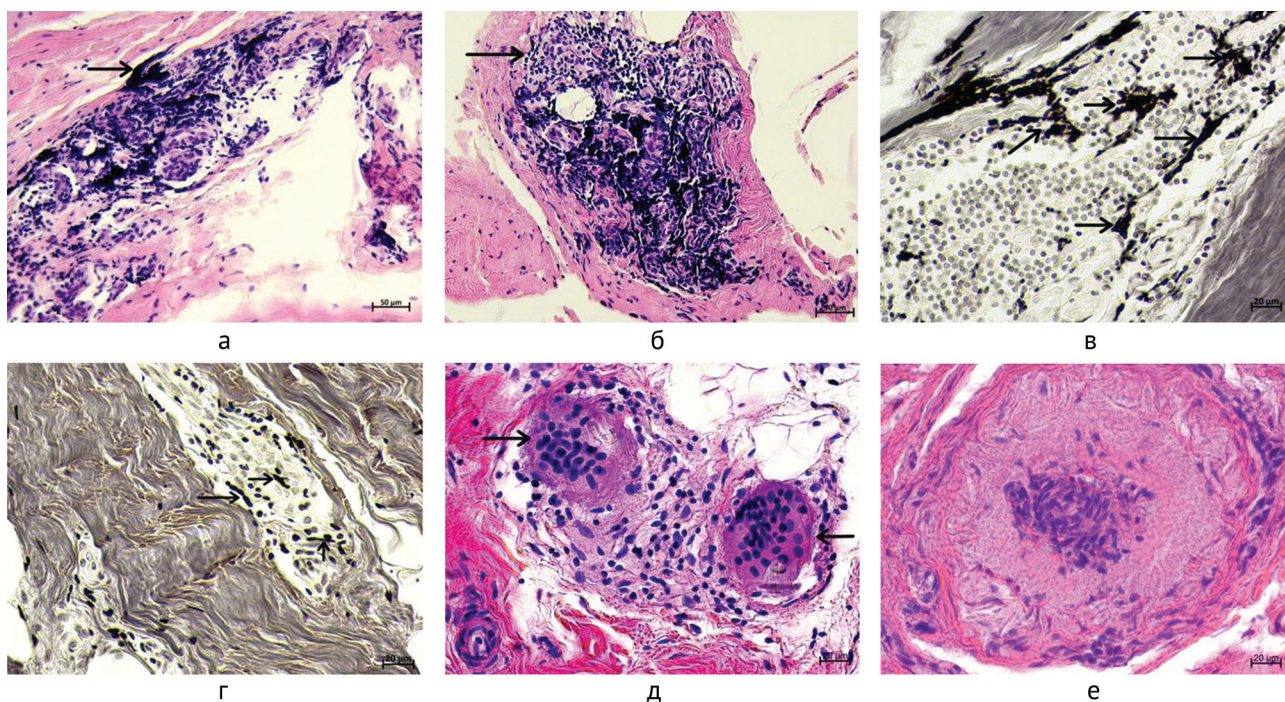


Рис. 1. Фрагменты ладонного апоневроза при контрактуре Дюпюитрена с признаками грибковой инвазии: а – псевдомицелиарные структуры (стрелка); б – очаг хронического воспаления (стрелка); в, г – псевдогифы в просвете кровеносных сосудов (стрелки); д – гигантские многоядерные макрофаги типа клеток инородных тел (стрелки); е – облитерированная артериола. Парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином (а, б, д, е), метенамин-серебром Р.А.С.М. (в, г). Увеличение 200× (а, б) и 400× (в, г, д, е)

Малочисленные дрожжевые клетки и короткие псевдогифы, а также кристаллические включения располагались в цитоплазме гигантских многоядерных макрофагов типа клеток инородных тел. Встречались облитерированные артериолы (рис. 1, е), в которых наряду с погибающими клетками сосудистой стенки и клетками воспалительного ряда выявлялись дегенерирующие дрожжевые клетки.

Методом СЭМ присутствие грибковой флоры (рис. 2, а-г) обнаружено у 20 пациентов из 41 (43,9 %). У 18 пациентов из 20 были выявлены почкующиеся дрожжевые клетки и псевдогифы (рис. 2, а, б, в), а у двух пациентов – псевдогифы с бластоспорами (рис. 2, г).

Дрожжевые клетки имели округлую, округло-овальную, грушевидную либо слегка вытянутую форму, их размеры варьировали от 2 до 7 мкм. Наряду с отдельно лежащими дрожжевыми клетками встречались почкующиеся. У части клеток отмечено ярко контрастированное углубление в центре (рис. 2, в).

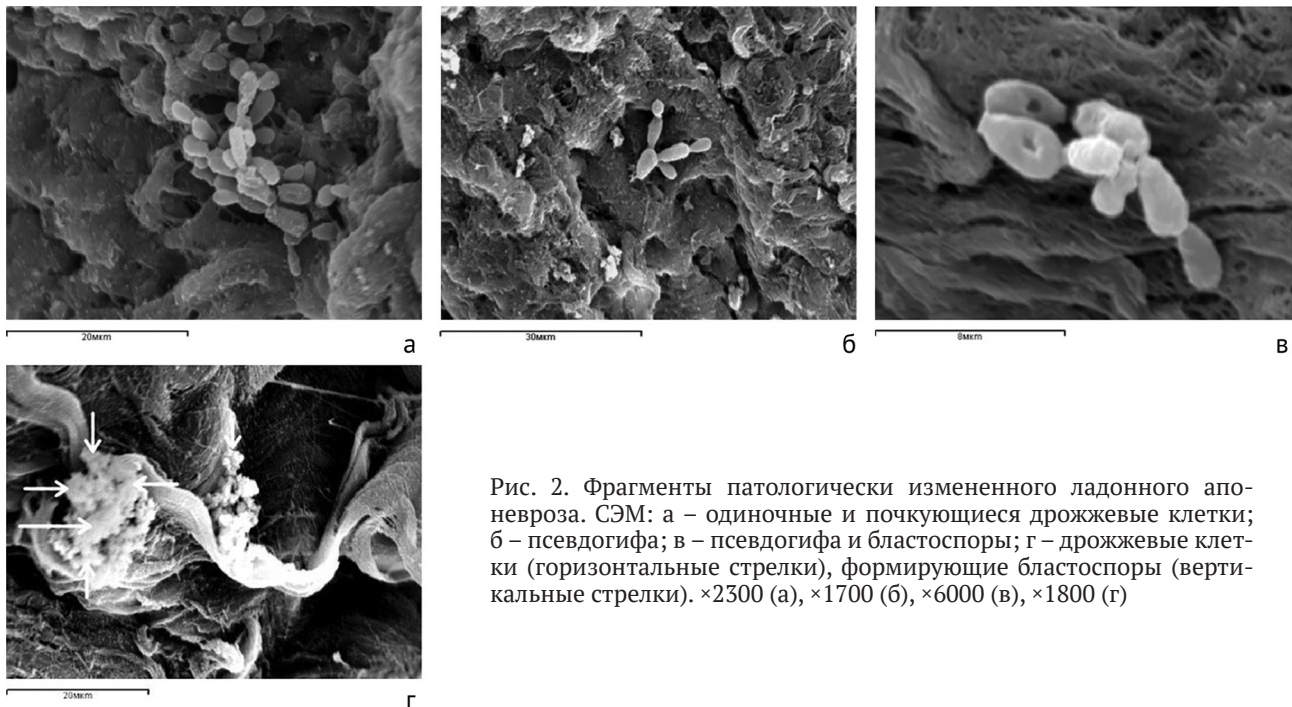


Рис. 2. Фрагменты патологически измененного ладонного апоневроза. СЭМ: а – одиночные и почкующиеся дрожжевые клетки; б – псевдогифа; в – псевдогифа и бластоспоры; г – дрожжевые клетки (горизонтальные стрелки), формирующие бластоспоры (вертикальные стрелки). $\times 2300$ (а), $\times 1700$ (б), $\times 6000$ (в), $\times 1800$ (г)

Как при сохранных, так и разрушенных межклеточных контактах на одном конце клетки был выражен кольцевидный поясик, а на другом – почка. Толщина зоны межклеточных контактов составляла не более 0,5 мкм. Бластоспоры расположены на поверхности дрожжевых клеток в виде гроздеподобных скоплений, местами погруженные в межклеточный матрикс (рис. 2, г), имели шарообразную форму, гетерогенны по размеру. Вокруг почкующихся дрожжевых клеток формировались полости, так как волокна соединительной ткани разрыхлялись, расслаивались и лизировались (рис. 2, а-в).

При сравнении клинико-статистических показателей пациентов (табл. 1), разделённых на группы по признаку отсутствия грибковой флоры или её наличия, установлено, что группы сопоставимы по возрасту, гендерному составу, давности фасциального фиброматоза и частоте поражения обеих рук, степени контрактуры, количеству пальцев с нарушенной функцией, соотношению первичных операций и операций по поводу рецидивов, а также частоте обращений по поводу отдалённых рецидивов (через 11-18 лет после первичной операции) – $p > 0,05$.

Таблица 1

Клинико-статистические показатели пациентов с контрактурой Дюпюитрена (КД)

Параметры	Группа 1, $n = 21$		Группа 2, $n = 20$		$p^{1,2}$
	Me (Q1÷Q3)	(min-max)	Me (Q1÷Q3)	(min-max)	
Возраст в момент начала ЛФФ, лет	51 (40÷55)	(39-66)	48 (42÷59)	(38-69)	0,92 ¹
Мужчины : женщины	21:1		19:1		0,74 ²
Возраст в момент операции, лет	57 (54,5÷63,5)	(45-71)	59 (55÷65)	(39-77)	0,57 ¹
Давность фасциального фиброматоза, лет	5 (3÷7,5)	(1-15)	6 (2,25÷10)	(1,5-18)	0,67 ¹
Частота фасциального фиброматоза обеих рук, %	57,14		50,0		0,76 ²
Степень контрактуры	3 (2,75÷3)	(1-4)	3 (2,5÷3,75)	(2-4)	0,52 ¹
Число пальцев с нарушенной функцией	2 (1÷3)	(1-6)	2 (1÷3,5)	(1-7)	0,99 ¹
Соотношение исследованного материала от первичных операций и операций по поводу рецидива	19:2		16:4		0,41 ²
Частота рецидивов контрактуры в отдалённые сроки (11-18 лет), %	9,52		5,00		0,52 ²
Частота ранних рецидивов (4-15 месяцев после первичной операции), %	0		25		0,02 ^{2*}

¹ – критерий Манна – Уитни; ² – точный критерий Фишера; * – различия значимы при $p < 0,05$

Однако обращений по поводу ранних рецидивов (через 4-15 месяцев после первичной операции) в группе 1 не было, а в группе 2 их частота составила 25 % ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивные грибковые инфекции вплоть до настоящего времени остаются недооценённой причиной заболеваний и смертности [16] даже у иммунокомпетентных носителей [17].

Наличие грибковой флоры в операционном материале пациентов с контрактурой Дюпюитрена было установлено нами ранее, показана более высокая разрешающая способность СЭМ по сравнению со световой микроскопией в обнаружении грибов и определении их таксономической принадлежности [13].

Данное исследование, выполненное на большем материале, не только подтвердило трудность обнаружения грибковой флоры на светооптическом уровне и частую встречаемость грибковой флоры в ладонном апоневрозе при контрактуре Дюпюитрена, но позволило выявить различные варианты тканевой реакции на внедрение грибов в ладонный апоневроз, а также проникновение дрожжевых клеток и псевдогиф в сосуды, перфорирующих ладонный апоневроз. Проникновению грибковой флоры сквозь эпителиальный и эндотелиальный барьеры могут способствовать нарушения кровоснабжения [18, 19].

Формирующийся в зоне инвазии лимфоцитарно-гистиоцитарный хронический воспалительный инфильтрат, гигантские многоядерные клетки, дегенерирующие эозинофилы, формирование кристаллов и повреждения кровеносных сосудов характерны, но неспецифичны для грибковых инфекций, так как могут встречаться при бактериальных и паразитарных поражениях [20].

Псевдогифы, диморфизм (дрожжевые клетки и бластоспоры), а также особенности ультраструктуры межклеточных контактов грибковых клеток [21] характерны для *Candida albicans* – наиболее распространённого представителя оппортунистической грибковой флоры, различные стадии морфогенеза которого по-разному влияют на иммунное распознавание [22]. Кандидоз кожи, вызванный другими видами рода *Candida*, в клинике встречается редко, так как для человека необычен [23]. Поскольку другие виды рода *Candida* могут отличаться повышенной резистентностью к лекарственным препаратам, в последние годы ведётся интенсивная разработка молекулярных и генетических методов видовой идентификации, которые обладают более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с традиционными микробиологическими методами [24].

Роль гистологического исследования в диагностике микозов велика, так как наличие грибов, а также признаков их инвазии в ткани и кровеносные сосуды в гистологических препаратах является достоверным доказательством глубокой грибковой инфекции [25]. При подозрениях на наличие грибковой флоры и даже при клинической манифестации микозов микробиологические методы часто дают ложно-отрицательные результаты и не позволяют дифференцировать контаминацию, колонизацию и инфекцию, а методы полимеразной цепной реакции (PCR) и иммуногистохимические реакции доступны не во всех лабораториях, поэтому сканирующая электронная микроскопия оценивается как важный метод диагностики [26], с помощью которого можно выявить грибковые поражения [27].

В работе впервые проведён сравнительный клинико-статистический анализ двух групп пациентов с контрактурой Дюпюитрена: без признаков грибковой инвазии и с поражением ладонного апоневроза грибами рода *Candida*. Группы сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, но достоверно отличаются по частоте ранних рецидивов контрактуры Дюпюитрена, что свидетельствует о патогенетически значимой роли грибковой инвазии как повреждающего фактора, инициирующего активность фасциального фиброматоза. Характерные для болезни Дюпюитрена иммуногенетические особенности [28] формируют общие (системные) факторы риска грибковой инвазии. Вовлечение в фиброматозный процесс кожи [29] нарушает её барьерные свойства и создаёт местные условия для внедрения возбудителей инфекции в глубокие лежащие ткани. С другой стороны, предпосылки всего при исследовании *Candida albicans*, а затем и других видов этого рода грибов разными авторами выявлен пептидный токсин кандидализин, перфорирующий клеточные мембраны и угнетающий систему комплемента [30].

Грибы *Candida* известны как представители нормальной микробиоты слизистых оболочек и кожи большинства здоровых людей, однако под влиянием общих и местных факторов комменсалы трансформируются в патогены. Для кожного кандидоза характерна поверхностная локализация, поражения дермы и подкожной клетчатки встречаются редко [31]. В выполненном нами исследовании выявлено внедрение псевдогиф *Candida* в глубокие ткани (ладонный апоневроз), а также в кровеносное русло, что относится к критериям инвазивного кандидоза, который, как правило, развивается вследствие повышенной колонизации в сочетании с нарушенными факторами общей и местной защиты организма пациента [32]. Грибы *Candida*, проникающие в кровеносное русло, могут быть успешно элиминированы из организма здорового человека, однако у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями кандидемия часто приводит к гематогенной диссеминации возбудителя и фатальным осложнениям [33].

Ограничения выполненного исследования – его моноцентровой характер и средний объём выборки.

Перспективны дальнейшие комплексные исследования с применением иммуногистохимического анализа, PCR, микробиологических посевов крови и раневой жидкости для разработки рациональной антимикотической терапии и противорецидивной терапии фасциального фиброматоза. Консультация пациентов с контрактурой Дюпюитрена инфекционистом-микологом и назначение этиотропной терапии не отменяет необходимости коррекции модифицируемых факторов риска кандидоза, к которым относится мальнутриция и дефицит микронутриентов, ожирение, сахарный диабет, нерациональные антибиотикотерапия и приём кортикостероидов [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистологическое выявление псевдогиф рода *Candida* в ладонном апоневрозе и просветах кровеносных сосудов у пациентов с контрактурой Дюпюитрена верифицирует инвазивный кандидоз, статистически доказана взаимосвязь грибкового поражения апоневроза с увеличением частоты ранних рецидивов контрактуры. Для увеличения длительности безрецидивного периода и, потенциально, продолжительности жизни пациентов необходимы консультации инфекционистов-микологов и коррекция модифицируемых факторов риска кандидоза.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источник финансирования. Работа поддержана программой МЗ РФ в рамках государственного задания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» для выполнения НИР на 2021–2023 гг.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (пересмотренной в октябре 2013 года), одобрено комитетом по этике (протокол № 4 (68) от 11.11.2020).

Информированное согласие. Пациенты дали добровольное информированное согласие на публикацию результатов исследования без раскрытия личности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Wade R, Igali L, Figus A. Skin involvement in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016;41(6):600-608. doi: 10.1177/1753193415601353
- Grazina R, Teixeira S, Ramos R, et al. Dupuytren's disease: where do we stand? *EFORT Open Rev.* 2019;4(2):63-69. doi: 10.1302/2058-5241.4.180021
- Wilburn J, McKenna SP, Perry-Hinsley D, Bayat A. The impact of Dupuytren disease on patient activity and quality of life. *J Hand Surg Am.* 2013;38(6):1209-1214. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.03.036
- Dutta A, Jayasinghe G, Deore S, et al. Dupuytren's Contracture - Current Concepts. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(4):590-596. doi: 10.1016/j.jcot.2020.03.026
- Soreide E, Murad MH, Denbeigh JM, et al. Treatment of Dupuytren's contracture: a systematic review. *Bone Joint J.* 2018;100-B(9):1138-1145. doi: 10.1302/0301-620X.100B9.BJJ-2017-1194.R2
- Bobinski R. Etiologia przykurczu Dupuytren'a [Etiology of Dupuytren's contracture]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* 2008;73(4):232-5. (In Polish.)
- Rydberg M, Zimmerman M, Löfgren JP, et al. Metabolic factors and the risk of Dupuytren's disease: data from 30,000 individuals followed for over 20 years. *Sci Rep.* 2021;11(1):14669. doi: 10.1038/s41598-021-94025-7
- Andrew JG, Andrew SM, Ash A, Turner B. An investigation into the role of inflammatory cells in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br.* 1991;16(3):267-71. doi: 10.1016/0266-7681(91)90051-o
- Unglaub F, Loos B, Schwarz S, et al. Phlegmonous-infection in first degree Dupuytren's disease. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(4):445-8. doi: 10.1007/s00402-008-0589-7
- Dumitrescu-Ionescu D. A New Therapeutic Approach to Dupuytren's Contracture/Disease (DD). *Adv Plast Reconstr Surg.* 2017;1(5):129-136.
- Trojan TH, Chu SM. Dupuytren's disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2007;76(1):86-89.
- Wylock P, Vansteenland H. Infection associated with a palmar skin pit in recurrent Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am.* 1989;14(3):518-520. doi: 10.1016/s0363-5023(89)80015-2
- Ступина Т.А., Мигалкин Н.С., Щудло Н.А., Щудло М.М. Обнаружение грибов в ладонном апоневрозе при контрактуре Дюпюитрена методом сканирующей электронной микроскопии. *Травматология и ортопедия России.* 2020;26(1):147-152. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-147-152
- Tubiana R. Dupuytren's disease of the radial side of the hand. *Hand Clin.* 1999;15(1):149-159.
- Силантьева Т.А., Горбач Е.Н., Ирьянов Ю.М., Ступина Т.А., Варсегова Т.Н. Способ подготовки образцов биологических тканей для исследования в сканирующем электронном микроскопе. Патент РФ на изобретение № 2397472. 20.08.2010. Бюл. № 23. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2397472&TypeFile=html. Ссылка активна на 15.11.2023.
- Firacative C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2020;115:e200430. doi: 10.1590/0074-02760200430
- Badiee P, Zare M. Consideration of Invasive Fungal Infections in Immunocompetent Hosts. *Arch Clin Infect Dis.* 2017;12(4):e66111. doi: 10.5812/archcid.66111
- Долганова Т.И., Щудло Н.А., Шабалин Д.А., Костин В.В. Оценка гемодинамики артерий кисти и микроциркуляции кожи при контрактуре Дюпюитрена 3–4 стадий до и после оперативного лечения с применением чрескостной фиксации по Г.А. Илизарову. *Гений ортопедии.* 2019;25(1):86-92. doi: 10.18019/1029-4427-2019-25-1-86-92

19. Щудло Н.А., Варсегова Т.Н., Ступина Т.А., Щудло М.М. Типы и стадии сосудистого ремоделирования при контрактуре Дюпюитрена (анализ 506 артерий в операционном материале 111 пациентов). *Гений ортопедии*. 2020;26(2):179-184. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-179-184
20. Ghosh A, Gharti Magar D, Thapa S, et al. Histopathology of important fungal infections – a summary. *J Pathol Nep*. 2019;9(1):1490-1496. doi: 10.3126/jpn.v9i1.23377
21. Staniszewska M, Bondaryk M, Swoboda-Kopec E, et al. Candida albicans morphologies revealed by scanning electron microscopy analysis. *Braz J Microbiol*. 2013;44(3):813-21. doi: 10.1590/S1517-83822013005000056
22. Mukaremera L, Lee KK, Mora-Montes HM, Gow NAR. Candida albicans Yeast, Pseudohyphal, and Hyphal Morphogenesis Differentially Affects Immune Recognition. *Front Immunol*. 2017;8:629. doi: 10.3389/fimmu.2017.00629
23. Farzeen I, Muzammil S, Rafique A, et al. Cutaneous Candidiasis. In book: Askun T, ed. Candida and Candidiasis. *IntechOpen*; 2023. doi: 10.5772/intechopen.100869
24. Eghtedar Nejad E, Ghasemi Nejad Almani P, Mohammadi MA, Salari S. Molecular identification of Candida isolates by Real-time PCR-high-resolution melting analysis and investigation of the genetic diversity of Candida species. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23444. doi: 10.1002/jcla.23444
25. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(2):247-80. doi: 10.1128/CMR.00053-10
26. Yue X, Wang A, Li Q. The Role of Scanning Electron Microscopy in the Direct Diagnosis of Onychomycosis. *Scanning*. 2018;2018:1581495. doi: 10.1155/2018/1581495
27. Yuping R, Kaiwen Z, Wenying H, et al. Observation of Fungi, Bacteria, and Parasites in Clinical Skin Samples Using Scanning Electron Microscopy. In book: Janecek M, Kral R, eds. Modern Electron Microscopy in Physical and Life Sciences. *InTech*; 2016. doi: 10.5772/61850
28. McCarty S, Syed F, Bayat A. Role of the HLA System in the Pathogenesis of Dupuytren's Disease. *Hand (N Y)*. 2010;5(3):241-250. doi: 10.1007/s11552-009-9255-y
29. Wade R, Igali L, Figus A. Skin involvement in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Eur Vol*. 2016;41(6):600-608. doi: 10.1177/1753193415601353
30. Russell CM, Rybak JA, Miao J, et al. Candidalysin: Connecting the pore forming mechanism of this virulence factor to its immunostimulatory properties. *J Biol Chem*. 2023;299(2):102829. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102829
31. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, et al. Candida albicans-The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2):79. doi: 10.3390/jof7020079
32. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26
33. Barchiesi F, Orsetti E, Mazzanti S, et al. Candidemia in the elderly: What does it change? *PLoS One*. 2017;12(5):e0176576. doi: 10.1371/journal.pone.0176576
34. Martins N, Ferreira IC, Barros L, et al. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. *Mycopathologia*. 2014;177(5-6):223-240. doi: 10.1007/s11046-014-9749-1

Статья поступила 20.02.2023; одобрена после рецензирования 09.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

The article was submitted 20.02.2023; approved after reviewing 09.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

Информация об авторах:

Татьяна Анатольевна Ступина – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, StupinaSTA@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>;

Наталья Анатольевна Щудло – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, nshchudlo@mail.ru;

Татьяна Николаевна Варсегова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, varstn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5430-2045>;

Дарья Андреевна Останина – врач травматолог-ортопед, <https://orcid.org/0000-0002-4399-2973>.

Information about the authors:

Tatyana A. Stupina – Doctor of Biological Sciences, leading researcher, StupinaSTA@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>;

Natalia A. Shchudlo – Doctor of Medical Sciences, leading researcher, nshchudlo@mail.ru;

Tatyana N. Varsegova – Candidate of Biological Sciences, senior researcher, varstn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5430-2045>;

Daria A. Ostanina – orthopedic traumatologist, <https://orcid.org/0000-0002-4399-2973>.

Вклад авторов:

Ступина Т.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Щудло Н.А. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи.

Варсегова Т.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Останина Д.А. – сбор данных, написание фрагмента текста статьи.