

### EDITORIAL BOARD

#### **Chief Editor —**

N.P. Yelinov — Ph.D., prof. (Russia)

#### **Deputies Chief Editor —**

N.V. Vasilyeva — Ph.D., prof. (Russia)

N.N.Klimko — M.D., prof. (Russia)

#### **Responsible secretary —**

T.T.S. Bogomolova — Ph.D. (Russia)

### SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

V.B. Antonov — M.D., prof. (Russia), R.A. Araviyskiy — M.D., prof. (Russia), N.A. Belyakov — M.D., prof. (Russia), J. Bennett — M.D. (USA), S.A. Burova — M.D., prof. (Russia), V.L. Bykov — M.D., prof. (Russia), B. Dupont — M.D. (France), O.G. Hurzilava — M.D. (Russia), V.I. Golubev — M.D. (Russia), K.P. Kashkin — M.D., academician of RAMN, prof. (Russia), Z.K. Kolb — M.D., physician-laboratory assistant (Russia), V.G. Kubas' — M.D., prof. (Russia), V.M. Leschenko — M.D., prof. (Russia), A.V. Lipnizky — M.D., prof. (Russia), V.I. Mazurov — M.D., corr. memb. of RAMN, prof. (Russia), Iu.A. Medvedev — M.D., prof. (Russia), I. Polachek — M.D. (Israel), A.G. Rakhmanova — M.D., prof. (Russia), K.I. Raznatovsky — M.D., prof. (Russia), F.P. Romanyuk — M.D., prof. (Russia), A.V. Samzov — M.D., prof. (Russia), A.P. Scherbo — M.D., corr. memb. of RAMN, prof. (Russia), N.V. Shabashova — M.D., prof. (Russia), A.V. Sobolev — M.D., prof. (Russia), F. Staib — M.D. (Germany), H.J. Tietz — M.D. (Germany), T.N. Trofimova — M.D., prof. (Russia), M.A. Viviani — M.D. (Italy), V.A. Zinzerling — M.D., prof. (Russia)

# PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY

*Vol. 10, № 4, 2008*

Saint Petersburg Medical Academy  
of Postgraduate Education  
Kashkin Research Institute  
of Medical Mycology (KRI MM)

# ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

*Том 10, № 4, 2008*

Санкт-Петербургская медицинская академия  
последипломного образования (СПб МАПО)  
Научно-исследовательский институт  
медицинской микологии им. П.Н.Кашкина  
(НИИ ММ)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### **Главный редактор —**

Н.П. Елинов — д.б.н., профессор (Россия)

#### **Заместители главного редактора:**

Н.В. Васильева — д.б.н., профессор (Россия),

Н.Н. Климко — д.м.н., профессор (Россия)

#### **Ответственный секретарь —**

Т.С. Богомолова — к.б.н. (Россия)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Б. Антонов — д.м.н., профессор (Россия),  
Р.А. Аравийский — д.м.н., профессор (Россия),  
Н.А. Беляков — д.м.н., профессор (Россия), Дж. Беннетт —  
доктор медицины (США), С.А. Бурова — д.м.н.,  
профессор (Россия), В.Л. Быков — д.м.н., профессор  
(Россия), М.А. Вивиани — доктор медицины (Италия),  
В.И. Голубев — д.б.н. (Россия), Б. Дюпон — доктор  
медицины (Франция), К.П. Кашкин — д.м.н., академик  
РАМН, профессор (Россия), З.К. Колб — к.м.н.,  
врач-лаборант (Россия), В.Г. Кубась — д.м.н.,  
профессор (Россия), В.М. Лещенко — д.м.н., профессор  
(Россия), А.В. Липницкий — д.м.н., профессор  
(Россия), В.И. Мазуров — д.м.н., чл.-корр. РАМН,  
профессор (Россия), Ю.А. Медведев — д.м.н.,  
профессор (Россия), И. Полачек — доктор медицины  
(Израиль), К.И. Разнатовский — д.м.н., профессор  
(Россия), А.Г. Рахманова — д.м.н., профессор  
(Россия), Ф.П. Романюк — д.м.н., профессор  
(Россия), А.В. Самцов — д.м.н., профессор (Россия),  
А.В. Соболев — д.м.н., профессор (Россия), Х.И. Титц —  
доктор медицины (Германия), Т.Н. Трофимова — д.м.н.,  
профессор (Россия), О.Г. Хурцилава — к.м.н., (Россия),  
В.А. Цинзерлинг — д.м.н., профессор (Россия), Н.В.  
Шабашова — д.м.н., профессор (Россия), Ф. Штайб —  
доктор медицины (Германия), А.П. Щербо — д.м.н.,  
чл.корр. РАМН, профессор (Россия)

**Проблематика журнала:** Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской микологии — биология возбудителей, клиника, диагностика, эпидемиология, иммунитет, терапия и профилактика микозов, грибы-контаминанты в лабораторных, клинических и других условиях.

**Editorial policy:** The Journal «Problems in Medical Mycology» specializes in original articles that describe innovative research on all aspects of Medical Mycology biology of pathogens, clinic, diagnostic, epidemiology, immunity, therapy and prophylaxis of mycoses, fungi — contaminants in laboratory, clinical and other conditions.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

Насущные проблемы в области медицинской микологии на современном этапе её развития в России. <i>Елинов Н.П.</i> .....	3
--	---

## КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ

Наблюдение аспергиллезного сепсиса при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД. <i>Цинзерлинг В.А., Аравийский Р.А., Васильева М.В., Фомин Ю.А., Додонов К.Н.</i> .....	6
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов как препараты выбора при лечении алергодерматозов, особенности механизма действия. Случай из практики. <i>Соболев А.В., Разнатовский К.И., Скрек С.В.</i> .....	9
Клинико-электрофизиологические критерии дифференциальной диагностики иммунодефицитных и диабетических полиневропатий. <i>Жулев С.Н.</i> .....	13
Распространённость и особенности клинического течения атопического дерматита в некоторых районах города Ташкента. <i>Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А.</i> .....	18
Провоспалительные цитокины у больных с актиномикотическими поражениями. <i>Агаева Н.А., Азизов Р.Ф., Караев З.О.</i> .....	21

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МИКОЛОГИЯ

Лабораторная диагностика бронхолегочного аспергиллеза у больных туберкулезом с полостными образованиями в легких. <i>Кулько А.Б., Древаль П.А., Воробьев А.А., Трусов В.Н.</i> .....	25
Влияние антиоксидантов на фагоцитоз <i>Candida</i> . <i>Курбанов А.И., Караев З.О.</i> .....	29

## ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

Основные итоги научно-практической деятельности коллектива сотрудников НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина СПб МАПО за последних 10 лет (1998-2008 гг.). <i>Елинов Н.П.</i> .....	33
7-я Международная конференция по криптококку и криптококкозу (11-14 сентября 2008 г.). <i>Васильева Н.В., Богомолова Т.С.</i> .....	37
Конгрессы и конференции .....	39

# CONTENTS

## PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

Immediate problems in medical mycology at contemporary stage of its development in Russia. <i>Yelinov N.P.</i> .....	3
--	---

## CLINICAL MYCOLOGY

Case of aspergillosis septicemia in a patient with HIV-infection in AIDS stage. <i>Zinserling V.A., Araviysky R.A., Vassiljeva M.V., Fomin Ju.A., Dodonov K.N.</i> .....	6
Blockators of H1-histaminic receptors as preparations of the choice in treatment of allergodermatoses, peculiarities of the action's mechanism. The case from practice. <i>Sobolev A.V., Raznatovsky K.I., Skrek S.V.</i> .....	9
Clinico-electrophysiologic criterions of the differential diagnosis of immunodeficiency and diabetic polyneuropathies. <i>Zhulev S.N.</i> .....	13
Spread and clinical aspects of atopic dermatitis in some districts of Tashkent city. <i>Mavlyanova Sh. Z., Teshabayeva D.A.</i> .....	18
Proinflammation cytokines in patients with actinomycotic disorders. <i>Agaveva N.A., Azizov R.F., Karaev Z.O.</i> .....	21

## EXPERIMENTAL MYCOLOGY

Laboratory diagnosis of pulmonary aspergillosis in tuberculosis patients with lung cavities. <i>Kulko A.B., Dreval P.A., Vorobyov A.A., Trusov V.N.</i> .....	25
The effect of antioxidants on the phagocytosis <i>Candida</i> . <i>Kurbanov A.I., Karaev Z.O.</i> .....	29

## CHRONICLE AND INFORMATION

The fundamental results of scientific-practical activities of the collaborators of Kashkin Research Institute of Medical Mycology, SEI APE SPb MAPE for 10 last years (1998-2008). <i>Yelinov N.P.</i> .....	33
7 <sup>th</sup> International conference on cryptococcus and cryptococcosis (11-14 September, 2008). <i>Vasilyeva N.V., Bogomolova T.S.</i> .....	37
Congresses and conferences .....	39



**НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ СОРОКИН – основоположник медицинской микологии в России.**

Прошло 162 года с даты его рождения 29 декабря 1846 г., а 23 марта 2009 г. исполнится 100 лет со дня его смерти в 1909 г.

## НАСУЩНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ ЕЁ РАЗВИТИЯ В РОССИИ

**Елинов Н.П. (зам. директора по НИР)\***

НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия  
© Елинов Н.П., 2008

*В настоящем сообщении кратко очерчены проблемы в области самостоятельной научно-практической дисциплины – медицинской микологии, объекты которой (медицински значимые микромитозы) приобрели и продолжают приобретать всё большее значение в здравоохранении, а как микробы – продуценты биологически активных веществ (БАВ) и контаминанты (загрязнители) могут играть заметную роль и в других отраслях народного хозяйства. Основное внимание уделено организационным мероприятиям, подготовке кадров – лабораторных и клинических микологов, учебным планам и программам, написанию высокопрофессиональной учебной, учебно-методической и монографической литературы по медицинской микологии, научным исследованиям и научно-практическим разработкам – с обозначением конкретных и актуальных направлений.*

**Ключевые слова:** возбудители микозов, литература учебная, медицинская микология, микромитозы, насушно необходимые организационные мероприятия, планы и программы

\* Контактная информация: Елинов Николай Петрович.  
Тел.: (812) 510-62-40

## IMMEDIATE PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY AT CONTEMPORARY STAGE OF ITS DEVELOPMENT IN RUSSIA

**Yelinov N.P. (deputy director for Res. Progr.)**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia  
© Yelinov N.P., 2008

*Some problems in Medical Mycology have been traced briefly in the present communication. Medical Fungi have acquired and they still continue to acquire a great importance in Public Health, and as microbes – producers of biologically active substances (BAS) and contaminants (polluters) can play a part and in other branches of national economy.*

*I have sparing a main attention to organization measures, preparation of trained specialists – laboratory and clinical mycologists, to educational plans and programmes, to preparation and publication of the high professional, educational, educationally-systematic and monographic literature in Medical Mycology, to research investigations and scientific-practical elaborations.*

**Key words:** educational plans and programmes, medical mycology, micromycetes, mycoses, organizations measures, pathogens

### **ПРОБЛЕМА I. Организационные мероприятия и подготовка кадров**

Минуло 5 лет со знаменательной даты в истории Высшего Медицинского Образования в Российской Федерации — 21 марта 2003 г. были подписаны и опубликованы приказы № 115 и № 116 МЗ РФ о введении двух новых основных специальностей в системе подготовки врачебных кадров по клинической микологии и лабораторной микологии, а также утверждены соответствующие положения о деятельности врача — клинического миколога и врача-лабораторного миколога. Вне зависимости от последующих (не лучших по сути дела) трансформаций вышеназванных учебных дисциплин в предложенном Минздравсоцразвитием учебном плане, они по-прежнему служат основой для подготовки лабораторных и клинических микологов в системе постдипломного образования в нашей стране.

Напомню, что в соответствии с изменениями в приложении к приказу Минздравсоцразвития № 553 от 20.08.07 г. клиническая и лабораторная микология были перемещены из 1-й группы основных специальностей в третью группу, то есть отнесены к специальностям, требующим дополнительной подготовки. Это существенно ухудшило состояние дел с подготовкой высококвалифицированных врачей лабораторных и клинических микологов, в которых нуждается наша страна.

Исключительно важно включение учебной дисциплины «МИКРОБИОЛОГИЯ» в разряд специальностей, полученных в вузе (в графу 1). Среди основных микробиологических специальностей (графа 2) включить вирусологию, бактериологию, микологию, протистологию, а к разряду специальностей, требующих дополнительной подготовки (графа 3), отнести медицинскую вирусологию, медицинскую бактериологию, медицинскую микологию и медицинскую протистологию.

Из организационных мероприятий следует отметить:

1. Приказы Минздрава РФ №№ 19 и 20 от 28 января 2004 г., согласно которым, соответственно, ранее функционировавшая Всесоюзная коллекция патогенных грибов при Всесоюзном центре по глубоким микозам, трансформирована в Российскую коллекцию патогенных грибов (РКПГ) при НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, на базе которого организован и Всероссийский научно-методический микологический центр Минздрава России с приданием ему прав референтного учреждения по медицинской микологии в России.

2. Ранее и теперь остро ощущающихся необходимости создания службы микологической помощи на территории Российской Федерации и, соответственно, нужду в подготовке высококвалифицированных лабораторных и клинических микологов.

3. В связи с пунктом 2 неотложно необходимо, в приказном порядке, срочно начать регистрацию больных с висцеральными (инвазивными, глубокими) микозами в соответствующей форме, принятой для других инфекционных заболеваний в нашей стране.

4. В соответствии с приказом МЗ РФ № 502 от 22.10.2003 г. утвердить документацию об организации лицензирования медицинской деятельности по разделу «03 Амбулаторно-поликлиническая помощь, в том числе в условиях дневного стационара и стационара на дому»: «03.065 работы и услуги по специальности *Клиническая микология*» и «03.066 работы и услуги по специальности *Лабораторная микология*»; по разделу «05. Стационарная помощь, в том числе в условиях дневного стационара»: «05.065 работы и услуги по специальности *Клиническая микология*», «05.066 работы и услуги по специальности *Лабораторная микология*».

## **ПРОБЛЕМА II. Учебные планы и программы в высших медицинских учебных заведениях России.**

1. *Место медицинской микологии в утверждённых учебных планах и программах.*

Известны: общая микология (MYCOLOGIA GENERALIS);

Частные микологии (MYCOLOGIAE PRIVATI):

- *Микология человека, или медицинская;*
- Микология животных, или ветеринарная;
- Микология растений;

- Микология почвы;
- Микология воды;
- Микология воздуха и космического пространства.

2. *Составные части микологии человека, или медицинской микологии*

(*Mycologia hominum*, или *Mycologia medicinalis*):

- Лабораторная (*Laboratorius*);
- Клиническая (*Clinicum*);
- Санитарная (*Sanitarium*).

В разрезе данной проблемы желательны активизировать подготовку и издание высококачественной учебной, учебно-методической и монографической литературы по медицинской микологии, атласы медицински значимых грибов и их «двойников» — сапробов в целях чёткой дифференциации первых от вторых.

## **ПРОБЛЕМА III: Научные исследования и научно-практические разработки.**

1. Изучение геномов у новых видов грибов, оригинальных штаммов микромицетов-сапробов, условных и безусловных патогенов; разработка и проработка методов и подходов к генодиагностике микозов и геносистематике их возбудителей. В этой связи уместно напомнить основные группы грибов по Хаксуорсу, Кирку, Саттону, Пиглеру [1]:

<b><u>Царство Protozoa</u></b>	<b><u>Царство Chromista</u></b>	<b><u>Царство Fungi</u></b>
<i>Acraziomycota</i>	<i>Hypochytriomycota</i>	<i>Ascomycota</i>
<i>Dictyosteliomycota</i>	<i>Labyrinthulomycota</i>	<i>Basidiomycota</i>
<i>Myxomycota</i>	<i>Oomycota</i>	<i>Basidiomycetes</i>
<i>Myxomycetes</i>		<i>Teliomycetes</i>
<i>Protosteliomycetes</i>		<i>Ustomycetes</i>
<i>Plasmodiophoromycota</i>		<b><u>Chytridiomycota</u></b>
		<b><u>Zygomycota</u></b>
		<i>Trichomycetes</i>
		<i>Zygomycetes</i>

Согласно данной классификации грибы оказываются в разных царствах, что признают ныне многие систематики. Очевидно, царства *Protozoa* и *Chromista* целесообразно поместить в отделы внутри царства *Animalia* с приведением в соответствующий порядок номенклатуры «нисходящих» таксонов. Допускаю, что для недавно утверждённой Номенклатурной Комиссии по патогенным и условно-патогенным грибам (июнь, 2008 г.) [2, 3] в России придётся затронуть сходные проблемы в очерченной для них области интересов.

2. Получение и оценка разных референтных штаммов грибов; факторы агрессии и/или патогенности грибов; видовые и штаммовые различия микромицетов по вирулентности и антигенности, по чувствительности и устойчивости к антимикотикам (оригинальным антисептикам, биоцидам, дезинфектантам, химиотерапевтическим средствам в различных лекарственных препаратах).

3. Ассоциации микромицетов с другими микро- и макроорганизмами; микоэкология; микоэпидемиология; нозокомиальные микозы. Взаимоотношения

грибов при метабиозе в ассоциациях.

4. Особенности патогенеза микозов у различных пациентов или групп их; особенности висцеральных микозов в зависимости от факторов риска их развития в различных регионах России.

5. Уровни клинической и лабораторной диагностики микозов в Российской Федерации.

6. Проблемы лечения микозов (разнообразие антифунгальных средств и правомерность рекомендаций при их врачебном назначении больным и при выборе препарата пациентом в аптечной сети).

7. Исследование спектров ферментативной активности у различных микромицетов — патогенов и условных патогенов, а также у грибов — биоразрушителей различных материалов.

8. Углублённое исследование микотоксинов у грибов – патогенов, условных патогенов и аллергенопродуцентов. Внедрить в практику лабораторной диагностики микозов определение токсигенности их возбудителей. В этой связи полезны для ознакомления книги [4, 5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Hawksworth D.L., Kirk P.M., Sutton B.C. and Pegler D.N.* Ainsworth & Bisby's DICTIONARY OF THE FUNGI, 8 ed. Prepared by the *Internat. Mycological Institute*. CAB INTERNATIONAL, UK. — 1996. — 616 p.
2. *Елинов Н.П.* Научно-практические конференции по медицинской микологии или «Кашкинские чтения» как quinta essentia для медицинских микологов России //Ж. Проблемы медицинской микологии. — 2008. — Т.10, № 3. — С. 27–33.
3. Информация о региональной (Российской) комиссии по номенклатуре патогенных и условно-патогенных грибов (РКНПУГ) при научно-методическом микологическом центре Минздравсоцразвития на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО //Ж. Проблемы медицинской микологии. — 2008. — Т.10, № 3. — С. 34–35.
4. *Дьяков Ю.Т., Озерецковская О.А., Джавахия В.Г., Багирова С.Ф.* Общая и молекулярная фитопатология. — М.: «Общество фитопатологов». — 2001. — 301 с.
5. *Мартынова Е.А., Иванченко О.Б.* Биологические эффекты фумонизинов и контаминация ими зернопродуктов. - Казань (учебное пособие). — 2004. — 115 с.



# НАБЛЮДЕНИЕ АСПЕРГИЛЛЕЗНОГО СЕПСИСА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СТАДИИ СПИД

<sup>1</sup>Цинзерлинг В.А. (зав.лаб.)\*, <sup>1</sup>Аравийский Р.А. (проф.кафедры), <sup>2</sup>Васильева М.В. (прозектор), <sup>3</sup>Фомин Ю.А. (главный врач), <sup>3</sup>Додонов К.Н. (зав.отд.реанимации)

<sup>1</sup>НИИ Медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, <sup>2</sup>Городская инфекционная больница № 30 им. С.П.Боткина, <sup>3</sup>ФГУ «РКИБ Росздрава», Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2008

*В работе приведены клинические и морфологические данные осложненной аспергиллезом ВИЧ-инфекции в стадии СПИД у пациента – мужчины 19 лет, с летальным исходом. Отмечены различия в морфологии аспергилл в легких и головном мозге.*

**Ключевые слова:** аспергиллез, ВИЧ-инфекция, легкие, головной мозг

## CASE OF ASPERGILLOSIS SEPTICEMIA IN A PATIENT WITH HIV-INFECTION IN AIDS STAGE

<sup>1</sup>Zinserling V.A. (head of laboratory),  
<sup>1</sup>Araviysky R.A. (professor of chair),  
<sup>2</sup>Vasilyeva M.V. (prosector), <sup>3</sup>Fomin Ju.A.  
(main physician), <sup>3</sup>Dodonov K.N. (head of  
reanimations branch)

<sup>1</sup>Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE, <sup>2</sup>S.P. Botkin Cities Infectious Hospital N30, <sup>3</sup>Republican Clinical Infectious Hospital, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2008

*In the paper are described clinical and morphological data of aspergillosis as a leading complication of HIV in AIDS stage at a died patient – a man 19 years. Differences in aspergillus morphology in lungs and brain have been noted.*

**Key words:** aspergillosis, brain, HIV-infection

\* Контактная информация: Цинзерлинг Всеволод Александрович — тел. (812) 510-62-40

По данным из научной литературы аспергиллез в большинстве случаев развивается у больных с низким уровнем CD4 клеток, но были и редкие случаи развития аспергиллеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. В доступной отечественной литературе описаний документированного морфологически аспергиллеза нет. В связи с чем приводим наше наблюдение.

Больной И.К., 19 лет, заразился ВИЧ в нозокомальном очаге в возрасте 1 года. В раннем возрасте диагностировали ВИЧ-энцефалопатию. Получал противовирусную терапию, вирусная нагрузка была низкой. Отмечали рецидивирующие вирусобактериальные инфекции дыхательного тракта и ЛОР-органов. Ухудшение наступило в декабре 2006 – январе 2007 г. после очередного обострения вирусобактериальной инфекции бронхолегочной системы и гайморита появились и быстро прогрессировали когнитивные нарушения, сохранялась субфебрильная температура. Антибактериальная терапия — без эффекта, 8.04.07 г. переведен в РКИБ в тяжелом состоянии с очаговой неврологической симптоматикой, пневмонией и гнойным гайморитом. Проводили дифференциальный диагноз между цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), токсоплазмозом, туберкулезом, однако, серологические реакции, ПЦР-тесты крови и ликвора дали отрицательный результат. Этиология энцефалита оставалась неясной. Обнаружение свободного миелина и антител к нативной ДНК позволило установить наличие демиелинизирующего процесса. На основании динамики клинической картины предположили диагноз герпетического энцефалита, однако, лабораторного подтверждения не было. Цитоз —  $4 \cdot 10^6$ . На МРТ обнаружены поликлональные очаговые изменения в височных долях и базальных ядрах левой гемисферы. Нарастали судорожный синдром, интеллектуальные расстройства, вплоть до развития дементного синдрома, симптомы легочно-сердечной недостаточности, сохранялась лихорадка. Больной получал массивную антибактериальную, детоксикационную и корригирующую терапию без эффекта. В последние дни жизни наблюдали мозговую кому, судорожный синдром, пневмонию, гематурию, полиорганную недостаточность. Пациент умер 28.05.07 г. Заболевание протекало на фоне низкой вирусной нагрузки в ликворе и крови и невыраженной иммуносупрессии. Судя по рентгенологическим данным, пневмония развивалась в интервале между 9.04. и 25.05.07 г.

*Заключительный клинический диагноз:*

Основное заболевание: ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, прогрессирующая. ВИЧ-энцефалопатия (энцефалит) – мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Гнойный менингоэнцефалит? (или абсцесс головного мозга?), лимфома? Орофарингальный кандидоз. Острый левосторонний гайморит. Осложнения основного заболевания: Сепсис смешанной этиологии. Пневмония. Гнойный эндобронхит. Отек головного мозга. Отек легких. Миокардиодистрофия. Ге-

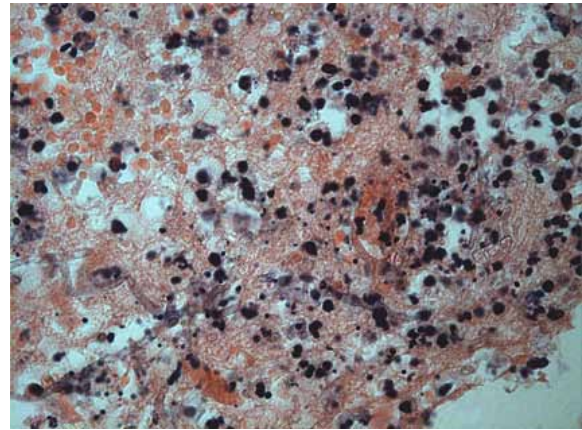
моррагический синдром (гематурия) – эрозивно-геморрагический цистит.

Сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С вне обострения.

При патологоанатомическом вскрытии (прозектор — М.В. Васильева) обращало на себя внимание пониженное питание, подкожный жировой слой в области передней брюшной стенки не превышал 0,5 см. Мягкие мозговые оболочки полнокровные, с инъекцией сосудов с размытыми темно-красными плоскими фокусами, частично — с сероватыми центральными участками размерами до 1–2,5 см в разных отделах. Ткань мозга — набухшая со сглаженным рисунком извилин и борозд. На разрезе ткань пестрая, в области коры и узлов основания рассеянные фокусы сероватого и серо-синюшного цвета, частично с размягчением ткани без четких границ, иногда — с формированием полости распада с кашевидным содержимым. Имели место крупные фокусы в левой височной доле правых узлов основания, достигающие 4,5 см в диаметре. Ткань мозга вне очагов — липкая, набухшая. Легкие — крупные с рассеянными уплотнениями в разных отделах. На разрезе в ткани всех долей легких обнаружены рассеянные уплотнения, в нижних долях — сероватые, с четкими границами, неправильной формы, без распада, частично сливающиеся, до 1–3 см. В верхних долях очажки более плотные, мелкие серо-желтоватые, размером 0,2–1,0 см, частично сливающиеся. В просвете мелких бронхов и прилегающих сосудов наблюдали серо-желтоватые массы, но гной не отделялся. В почках в корковом слое отдельные темно-красные плоские очажки с сероватым центром до 0,2–0,6 см в диаметре. Со стороны других внутренних органов существенных макроскопических изменений не выявили.

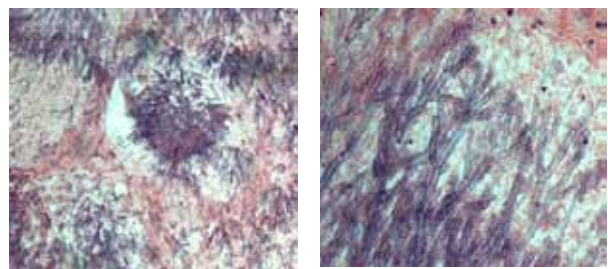
При посмертных бактериологических исследованиях из крови, мозговых оболочек, легких выделены *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus epidermidis*. Серологические исследования на токсоплазмоз – отрицательные. Обнаружены IgG к вирусам цитомегалии и простого герпеса 1/2 типов.

При микроскопическом исследовании обнаружены морфологические проявления ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа со значительной убылью лимфоцитов из иммунокомпетентных органов, выраженные дистрофические изменения. Выявленные в отдельных микропрепаратах головного мозга гиперхромные клетки, частично — в состоянии кариорексиса, вблизи некротических зон, позволили предположить герпетическую этиологию процесса (Рис.1).



**Рис. 1.** Очаг предположительно герпетического энцефалита. Видны резко выраженный гиперхроматоз и кариорексис. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение 200

Особое внимание было уделено поражениям, вызванным *Aspergillus* spp. Наиболее выраженные изменения наблюдали в легких. Стенки бронхов некротизировались, в просвете отмечали бурные вегетации гриба (Рис. 2, 3). Микромицеты прорастали стенки бронха и кустообразно разрастались на периферии. В центральной части гифы гриба короткие и утолщенные (до 5–6 мкм в диаметре), часто септированные, встречались клетки, напоминающие хламидоспоры. По окружности мицелий истонченный (до 1,5–2 мкм в диаметре) и удлинённый, более базофильный. Ветвление «типа рога» под углом около 30°. Вокруг обнаружена некротически измененная ткань и скопление распадающихся нейтрофилов. Отмечали отсутствие отграничивающей фиброзной ткани и формирование многочисленных эмболов в сосудах легких.



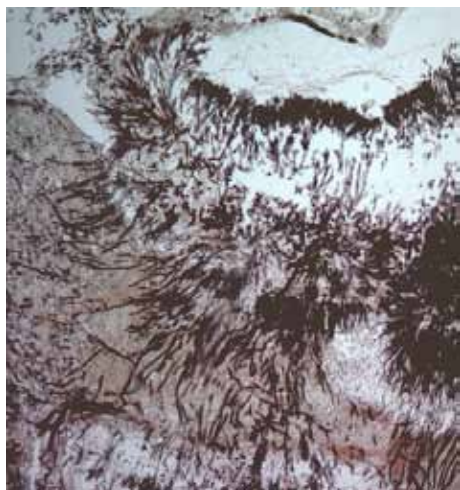
А

В

**Рис. 2.** Поражение легких *Aspergillus* sp. Окраска гематоксилином-эозином.

**А.** Общий вид одного из очагов без капсулы. Видны поперечно-срезанные гифы. Увеличение 75.

**Б.** Продольно срезанные гифы, ветвящиеся под острым углом. Увеличение 800.

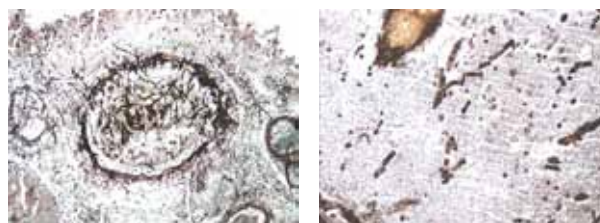


**Рис. 3.** Прорастание гиф *Aspergillus* sp. в некротизированную стенку бронха. Импрегнация по Грокоту. Увеличение 100

Крупные сосуды мозговых оболочек заполнены эмболами из гриба, прорастающего стенки сосудов и окруженных некротическими массами и распадающимися лейкоцитами. В коре мозга видны капилляры, в которые прорастает мицелий (Рис. 4а). Зачастую нити гриба свободно вегетируют в ткани мозга, почти не вызывая ответной воспалительной или глиальной реакции; диаметр их 2–3 мкм (Рис.4б).

Кроме того, были выявлены мелкоочаговые аспергиллезные поражения в корковом слое почек.

Заключительный патологоанатомический диагноз: ВИЧ-инфекция в стадии СПИД. Лимфоидное обеднение ткани лимфатических узлов и селезенки. Герпетический менигоэнцефалит. Аспергиллезный сепсис: многофокусный некротический менигоэнцефалит, аспергиллезная пневмония (по типу аспергиллемы), очаговый аспергиллезный нефрит. Отек — набухание головного мозга. Судорожный синдром (клинически). Мозговая кома (клинически). Паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек.



**Рис. 4.** Поражение головного мозга. Импрегнация по Грокоту. **А.** Многочисленные гифы *Aspergillus* sp. в просвете и стенке сосуда мягкой мозговой оболочки. Увеличение 100. **Б.** Свободно лежащие отдельные гифы в веществе мозга. Увеличение 200

Таким образом, суммируя особенности данного наблюдения, необходимо отметить, что ведущей причиной смерти данного больного явился аспергиллезный сепсис, возникший на фоне относительно благоприятно протекавшей ВИЧ-инфекции, при отсутствии других жизнеугрожающих типичных инфекционных осложнений. Ключевым звеном патогенеза заболевания явились многолетние поражения головного мозга, которые первоначально, вероятно, связаны непосредственно с ВИЧ, затем произошло присоединение (активация?) поражений, очевидно, связанных с вирусом простого герпеса, к которым в последние дни жизни больного добавились тяжелейшие эмболические аспергиллезные поражения, исходящие из легких. Говоря об особенностях аспергиллеза в данном наблюдении можно отметить следующие особенности: отсутствие отграничивающей фиброзной стенки при поражении легких по типу аспергиллемы, преобладание некротических изменений над воспалительными, значительно меньшая толщина гиф аспергилла в мозге по сравнению с легкими.

Поступила в редакцию журнала 15.10.08 г.

Рецензент: Н.П.Елинов





# БЛОКАТОРЫ H<sub>1</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТО- ЗОВ, ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Соболев А.В. (проф.каф.)\*, Разнатовский К.И. (зав.каф.), Скрек С.В. (аспирант)**

НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2008

*В статье представлена сравнительная характеристика H<sub>1</sub>-блокаторов гистамина, особенности действия на организм, механизмы действия. Описан случай тяжелого течения атопического дерматита у женщины 47 лет. Заболевание характеризовалось хроническим рецидивирующим течением с частыми обострениями и непродолжительными ремиссиями, резистентностью к проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** атопический дерматит, гистамин, левочетирин, H<sub>1</sub>-блокаторы гистамина, хроническое рецидивирующее течение

# BLOCKATORS OF H<sub>1</sub>-HISTAMINIC RECEPTORS AS PREPARATIONS OF THE CHOICE IN TREATMENT OF ALLERGO-DERMA- TOSSES, PECULIARITIES OF THE ACTION'S MECHANISM. THE CASE FROM PRACTICE

**Sobolev A.V. (prof.of chair), Raznatovsky K.I. (head of chair), Skrek S.V. (aspirant)**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2008

\* Контактная информация: Соболев Алексей Владимирович, тел. (812) 510-62-40

*In article comparative characteristic of H<sub>1</sub>-blockators of histamine, peculiarities of action on the organism, the mechanism of action have been described. The case of heavy current of atopic dermatitis at the 47-years woman have been described. Disease was characterized by chronic relapsing current with often aggravations and short remissions and resistance to conducted therapy.*

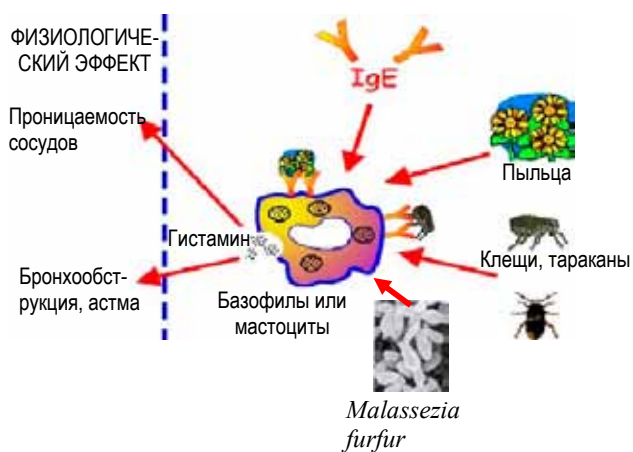
**Key words:** atopic dermatitis, chronic relapsing current, histamine, H<sub>1</sub>-blockators of histamine, levocetirizine

XX век характеризуется увеличением различных аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения.

Современные представления об аллергических реакциях, иммунном ответе с определенной точностью позволяют выявить то или иное патологическое звено, воздействуя на которое вполне разумно надеяться, если не на полную реконвалесценцию, то, по крайней мере, на длительную ремиссию заболевания при условии отсутствия воздействия на организм аллергена [1].

Накапливаясь и сохраняясь в гранулах тучных клеток, базофильных лейкоцитах и тромбоцитах, гистамин выполняет функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций. Его высвобождение из клеток происходит при действии неиммунологических и иммунологических стимулов. Освобожденный гистамин вызывает эффекты, которые связаны с его действием на H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>-рецепторы. Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет разнообразие клинических проявлений.

Освобождение гистамина из гранул тучных клеток запускается под воздействием комплекса антиген — антитело. В аллергических реакциях из предварительно сенсибилизированных тучных клеток гистамин выделяется вместе с вновь образующимися медиаторами, такими как лейкотриены и простагландины. Увеличение свободного гистамина и других медиаторов становится причиной развития различных клинических симптомов аллергии: на коже (атопический дерматит, крапивница), со стороны дыхательных путей (аллергический ринит, бронхиальная астма) и со стороны пищеварительного тракта. Гистамин вызывает расширение артериол, увеличивает проницаемость сосудов; воздействуя на гладкую мускулатуру, может вызвать сильное сужение бронхов у чувствительных людей, стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта; усиливает секрецию экзокринных желез — слюнных и бронхиальных; воздействует на эндокринные железы, стимулируя освобождение катехоламинов из хромаффинных клеток надпочечников; может вызвать сильный зуд в связи с воздействием на сенсорные нервные окончания.



Антагонисты H1-рецепторов для гистамина весьма эффективны в лечении аллергических заболеваний.

Первые лекарственные средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, были внедрены в клиническую практику в конце 40-х годов. Они получили название антигистаминных, так как эффективно ингибируют реакции органов и тканей на гистамин.

Антигистамины являются конкурентными блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, при этом они существенно не влияют на образование и разрушение гистамина. Антигистамины блокируют воздействие гистамина на гладкую мускулатуру, повышение проницаемости капилляров и раздражение чувствительных нервных окончаний, гиперемии, зуд и чихание, повышенное выделение слизи.

Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов ослабляют вызываемые гистамином гипотензию и спазмы гладкой мускулатуры (бронхов, кишечника, матки), уменьшают проницаемость капилляров, препятствуют развитию гистаминового отека, уменьшают гиперемии и зуд и, таким образом, предупреждают развитие и облегчают течение аллергических реакций, индуцируемых различными аллергенами, включая грибковые. Частично это обусловлено структурным сходством гистамина и других физиологически активных веществ, таких как адреналин, серотонин, ацетилхолин, дофамин, относящихся к группе химических веществ — катехоламинов.

Препараты I поколения (супрастин, димедрол, пипольфен, перитол и др.) являются обратимыми конкурентными антагонистами H1-гистаминовых рецепторов. Они действуют быстро и коротко (назначают до 4 раз в сутки). Их длительное использование часто приводит к ослаблению терапевтической эффективности. Известно, что H1 и мускариновые рецепторы филогенетически близки, поэтому блокаторы гистаминовых H1-рецепторов так же, как антагонисты мускариновых рецепторов, закономерно вызывают побочные эффекты — сухость во рту, тахикардию. Также к основным побочным эффектам этой группы относят седативное действие и другие эффекты на ЦНС (нарушение координации, головокружение, чувство вялости, снижение способ-

ности концентрировать внимание), усиливаемое алкоголем, стимуляцию аппетита и быструю прибавку в весе, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, нарушение зрения и мочеиспускания, тахифилаксию.

В последнее время созданы блокаторы гистаминовых H1-рецепторов (антигистаминные препараты II поколения), отличающиеся высокой избирательностью действия на H1-рецепторы (хифенадин, терфенадин, астемизол и др.). К ним относят цетиризин, лоратадин, эбастин, фексофен-1 и др. Эти лекарственные средства незначительно влияют на другие медиаторные системы (холинергические и др.), в меньшей степени — проникают через гематоэнцефалический барьер, что снижает частоту побочных седативных эффектов и не теряют активности при длительном применении. Многие препараты II поколения неконкурентно связываются с H1-рецепторами, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс характеризуется сравнительно медленной диссоциацией, обуславливающей увеличение продолжительности терапевтического действия (назначают 1 раз в сутки).

Антигистамины второго поколения получили также название «нeмeтaбoлитoв», так как в организме в результате обменных процессов, наряду с «родительским» препаратом, его активные метаболиты циркулируют и оказывают свое воздействие.

Биотрансформация большинства антагонистов гистаминовых H1-рецепторов происходит в печени с образованием активных метаболитов. Ряд блокаторов H1-гистаминовых рецепторов представляет собой активные метаболиты известных антигистаминных препаратов (цетиризин — активный метаболит гидроксизина, фексофенадин — терфенадина).

Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов представляют собой важный класс лекарственных препаратов, широко используемых у детей и взрослых для облегчения симптомов заболеваний, обусловленных повышением концентрации гистамина. Высокая эффективность и безопасность антигистаминов второго и третьего поколений позволяет применять эти препараты в педиатрической практике, в том числе — в домашних условиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больная Ч., 43 лет, поступила в микологическую клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина СПб МАПО 21.02.05 г. с жалобами на высыпания на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, сопровождающиеся зудом и мокнутием, а также с высыпаниями, характерными для разноцветного лишая, для исключения микогенной аллергии, т.к. у 33–65% больных с диагнозом «разноцветный лишай» выявляют специфические IgE-антитела к *Malassezia furfur*.

Считает себя больной с детства, когда, со слов родителей, в возрасте 7 месяцев был выставлен диагноз «экссудативный диатез». В дальнейшем заболевание протекало с частыми обострениями (2–3 раза в год) и непродолжительными ремиссиями. Пациентка отмечала усиление

симптомов заболевания во время цветения трав. В области шеи и средней трети груди – очаги разноцветного лишая. Состояла на учете у аллерголога и дерматолога по месту жительства. Неоднократно проходила стационарное лечение в областном КВД и других стационарах города. В возрасте 24 лет, после рождения ребенка, исчезли клинические проявления заболевания, однако через 6 месяцев высыпания появились вновь.

В 1993 году впервые отметила эпизод затруднения дыхания. Была госпитализирована на 2 отделение микологической клиники, где был выставлен диагноз «бронхиальная астма смешанного генеза, аллергическая (бытовая, пищевая, пыльцевая сенсibilизация), неаллергическая (инфекционно-зависимая), средней степени тяжести». Проводили лечение: беклоджет 280 мг х 2 раза в сутки в течение 2 недель, затем — по 1 вдоху в день под контролем пульмонолога; энап 2,5 мг по 1 таб. в день под контролем АД; Sol. mafusoli 250 ml + lasici 2 ml внутривенно №2; Tab. ranangini 1 таб. х 3 р/сут., Sol. suprastini 2 ml внутримышечно на ночь, Sol. natrii thiosulfatis 10мл — 30%, внутривенно № 10; Sol. NaCl 0,9% — 200 ml; Sol. calcii gluconatis 10% — 10 ml; Sol. suprastini 2%- 2 ml; lasici 4,0 ml; praednisoloni 30 mg; ranangini 10,0 внутривенно №4; Sol. calcii gluconatis 10% — 10 ml; крем Унны с добавкой дермозолон; примочки с 1% борной кислотой.

С 1993 года пациентка находится под наблюдением в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Последнее обострение в течение кожного заболевания связывает с нарушением в диете.

При поступлении в микологическую клинику НИИ ММ общее состояние пациентки было удовлетворительным. Температура тела — 36,8 °С; телосложение правильное, питание удовлетворительное. АД — 140/80 мм рт. ст., пульс 67 уд. в мин, нормального наполнения и напряжения, симметричный на обеих руках. Частота дыхания — 17 движений в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 1,3 см ниже края реберной дуги, край ровный, безболезненный. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

**Дерматологический статус.** Процесс поражения кожи носит распространенный характер, с локализацией в области кожи лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы. В очагах поражения на фоне сухой кожи, обычной температуры, наблюдали линейные экскориации, везикулы, папулы, красного цвета, Ø 1–2 мм, сливающиеся. На области шеи и груди – очаги разноцветного лишая. Ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены

#### **Результаты клинического обследования:**

*Клинический анализ крови* от 01.11.05 г.: Нб — 154 г/л, эр.- 5,6-1012/л, цв. пок. — 0,94, л.- 6,8-109/л, с.- 60%, э.- 1%, лимф. — 35%, мон.- 4%, СОЭ- 18 мм/ч.

*Биохимический анализ крови* от 01.11.05 г.: сахар — 4,8 ммоль/л, билирубин — 12,9 ммоль/л, АЛТ — 17 МЕ/л, АСТ- 5 МЕ/л.

*Общий анализ мочи* от 01.11.05 г.: уд. вес -1020, реакция

– 6,0, белок — отр., сахар — отр., эпителий плоский — ед. в п/зр, эр. — нет, бактерии — нет.

*Общий IgE* — 800 ЕД/мл (норма 25–100).

*В соскобе с шеи и груди* обнаружены элементы гриба *M. furfur*.

*УЗИ органов брюшной полости* от 07.11.05: печень не увеличена, стенки желчного пузыря не уплотнены, конкрементов нет, селезенка не увеличена, ее акустическая плотность не повышена. Заключение: врожденная деформация желчного пузыря, перегиб в шейке. Хронический холецистит.

На основании данных анамнеза, клинических проявлений, проведенного обследования, сформулирован диагноз:

*основной:* атопический дерматит, хроническое рецидивирующее течение, фаза обострения.

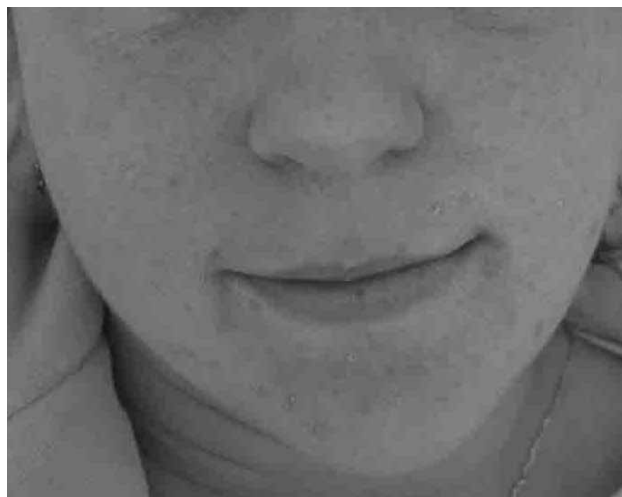
*сопутствующий:* разноцветный лишай, бронхиальная астма смешанного генеза, аллергическая (бытовая, пищевая, пыльцевая сенсibilизация), неаллергическая (инфекционно-зависимая), средней степени тяжести, в фазе неполной ремиссии; аллергический ринит; острый риносинусит; гипертоническая болезнь II стадии; нарушение менструального цикла, преимущественно недостаточность второй фазы, гиперальгоменорея, вторичное бесплодие; хронический холецистит, фаза ремиссии; хронический гастродуоденит в фазе ремиссии; дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу.

Пациентка получала лечение: флуконазол 300 мг однократно 1 раз в неделю, 2 раза; ксизал (левоцетиризин) по 1 таб. в течение 15 дней; наружно — крем Унны с димедролом.

На фоне проводимой терапии больная отмечала выраженную положительную динамику в течении кожного процесса в виде отсутствия новых элементов кожной сыпи, разрешения старых, снижения гиперемии в очагах поражения, отсутствия зуда и мокнутия. Интересно заметить, что наибольший клинический эффект из всех имеющихся антигистаминных препаратов отмечали от приема левоцетиризина (Ксизала). Сродство к H1-гистаминовым рецепторам у препарата в 2 раза выше, чем у цетиризина. Выписана под наблюдение дерматолога по месту жительства.



А



В



Б



Г

На рис. А и Б больная при поступлении в клинику. На рис. В и Г после 5 дней проводимой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Gillard M., Christophe B., Wels B., et al. Second generation H1 antagonists: potency versus selectivity // 31<sup>st</sup> Annual Meeting Of The European Histamine Research Society. — 2002. — Eger, Hungary.

Поступила в редакцию журнала 15.06.2008

Рецензент: Н.В. Шабашова



# КЛИНИКО-ЭЛЕКТРО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИФФЕ- РЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ И ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

**Жулев С.Н. (доцент кафедры)\***

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования — кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики, Россия

© Жулев С.Н., 2008

*При генерализованных поражениях периферической нервной системы особого внимания заслуживают хронические полиневропатии и, прежде всего, синдром Гийена-Барре (СГБ), являющийся аутоиммунным заболеванием. На фоне нарушений иммунной системы могут приобрести особое значение Candida spp. — причинные агенты кандидоза.*

*Нами предложен комплекс нейрофизиологического обследования больных диабетом с формированием наиболее полного представления о характере и степени тяжести поражения различных больных диабетом и выработкой особых клинико-нейрофизиологических критериев дифференциальной диагностики различных форм иммунодефицитных полиневропатий, включая микотические.*

**Ключевые слова:** аутоиммунное заболевание, генерализованные поражения периферической нервной системы, *Candida* spp., сахарный диабет

## CLINICO- ELECTROPHYSIOLOGIC CRITERIONS OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IMMUNODEFICIENCY AND DIABETIC POLYNEUROPATHIES

**Zhulev S.N. (docent of chair)**

Saint Petersburg Medical Academy of the Postgraduate Education, the chair of clinical physiology and functional diagnostics, Russia

© Zhulev S.N., 2008

\* Контактная информация: Жулев Сергей Николаевич, тел. (812) 272-65-73

*The generalized defeats of peripheric nervous system are frequent not only in the practice of neurologists but and other specialists. Chronic polyneuropathies aggravations of which are able to menace to patients' life demand of separate attention. First of all Gyuena-Barre syndrome refers to such affections. This is grave critical demyelinating polyneuropathies — autoimmune disease.*

*Many factors take part in the immunity disorders and one of them is the candidosis. It was proposed a complex of neurophysiological investigations of patients with diabetes mellitus with aid of which is succeeded to forms more complete presentation about character and a degree of severe affections of several clinical groups of patients with diabetes mellitus and work out separate of clinico-neurophysiological criterions of differential diagnosis of several forms of immunodeficients polyneuropathies including mycological ones.*

**Key words:** autoimmune disease, *Candida* spp., generalized defeats of periferic nervous system, diabetes mellitus

Генерализованные поражения периферической нервной системы часты не только в практике неврологов, но и других специалистов. Особого внимания требуют хронические полиневропатии, обострение которых может угрожать жизни больных. Прежде всего, к таким поражениям относят синдром Гийена-Барре (СГБ) — тяжелую острую демиелинизирующую полиневропатию. Это — аутоиммунное заболевание. В нарушении иммунитета участвуют многие факторы и одним из них являются микозы, в частности — кандидоз. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* широко распространены в природе. Их можно обнаружить в воздухе, почве, воде, на предметах обихода, продуктах питания, а также на слизистой оболочке пищеварительного тракта, гениталий и на коже у людей. Патогенными признают немногим более 10 видов дрожжеподобных грибов. Кандидоз относят к широко распространенному среди грибковых инфекций оппортунистическому микозу.

Основным фактором в развитии кандидоза являются фоновое состояние или заболевания организма, при которых условно-патогенные возбудители приобретают патогенные свойства. К ним относят паранеопластические процессы, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, аутоиммунные процессы, заболевания, связанные с нарушением экологической среды и др.

СГБ характеризуется аутоиммунным поражением периферической нервной системы, которое приводит к демиелинизации и/или аксональной деструкции нервных волокон. Под действием возможных пусковых факторов развивается специфический иммунный ответ [1].

Разрушение гематоневрального барьера приводит к внедрению специфических аутоантител, макрофагов и Т-лимфоцитов в периферический нерв. В результате цитотоксического действия Т-клеток, рецепторно опосредованного фагоцитоза комплемент-связанных антител происходит деструкция миелиновой оболочки и аксонов. По мере естественного течения заболевания аутоиммунная реакция постепенно затухает и сменяется процессом ремиелинизации [2].

Патогенез поражения периферических нервов,

клинические проявления СГБ в период разгара заболевания складываются из двигательных, чувствительных и вегетативных нарушений, сухожильной гипо- или арефлексии и болевого синдрома. Черепные нервы поражаются в 50–90% случаев при СГБ и до 100% случаев — при ДП, при этом наиболее часто вовлекаются VII, IX пары. Несколько реже наблюдают нарушение функции III, IV, V, VI, XI и XII пар черепных нервов. Развивающиеся вялые пара- и тетрапарезы, как правило, симметричны и сопровождаются сухожильной гипо- или арефлексией. Преимущественно вовлекаются дистальные отделы конечностей. В основном, наблюдают восходящий тип развития мышечной слабости. В тяжелых случаях у большинства больных также отмечают поражение мышц туловища, включая мышцы шеи, спины, живота и диафрагмы. При значительной слабости дыхательной мускулатуры, когда жизненная емкость легких (ЖЕЛ) достигает менее 50% от должных величин, возникает необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Вялые параличи сопровождаются развитием мышечной гипотонии. В тяжелых случаях, которые характеризуются аксональным повреждением нервов, появляются мышечные гипо- и/или атрофии [3].

Нарушения чувствительности носят полиневритический характер («перчатки», «носки» и т.д.) и характеризуются преимущественно симметричностью. Глубокая чувствительность (чаще всего — суставно-мышечная и вибрационная), как правило, поражается в большей степени, чем поверхностная. Это выражается в виде утраты чувства положения тела, рук и ног, при ходьбе имеют место неуверенность и неустойчивость, пациент ходит с широко расставленными ногами, осторожно, под контролем зрения, переставляя ноги (сенситивная атаксия). Симптомы выпадения поверхностной (обычно болевой) чувствительности проявляются в виде гипестезии [4]. Наиболее информативным параклиническим методом оценки функционального состояния периферической нервной системы по-прежнему остается электронейромиография (ЭНМГ). Данным методом удается оценить степень и характер поражения (аксональный, демиелинизирующий или смешанный), определить уровни преимущественного поражения (корешок, нерв), а также контролировать динамику изменений под влиянием проводимой терапии и прогнозировать исход патологического процесса. Снижение скорости проведения импульсов по нервам, наличие блока проведения, задержка F-волны и увеличение дистальной латентности М-ответа являются следствием демиелинизации исследуемого нерва. В тех случаях, когда основное демиелинизирующее поражение осложняется аксональной дегенерацией, при проведении игольчатой ЭМГ в мышцах регистрируют потенциалы фибрилляций и положительные острые волны, свидетельствующие о денервационных изменениях. При комплексном ЭНМГ-исследовании пациентов с СГБ [5] в разные

периоды заболевания выявляют изменения проводимости по нервам в 100% случаев. Демиелинизирующее поражение в тяжелых случаях сопровождалось вторичной аксональной дегенерацией в исследуемых нервах. Анализом полученных данных показана схожесть выявленных изменений при СГБ. Установлено, что длительность восстановления утраченных функций прямо пропорциональна глубине блока проведения возбуждения, являющегося ведущим патофизиологическим механизмом развития слабости при демиелинизирующих полиневропатиях. Дополнительные денервационные (аксональные) изменения в виде спонтанной активности мышечного волокна существенно отягощают течение заболевания и тогда, в большинстве случаев, необходимы неотложные мероприятия, включая ИВЛ. Присоединение аксонального повреждения обуславливает более длительное пребывание пациентов на ИВЛ (по сравнению с «чисто» демиелинизирующими формами) и увеличивает продолжительность периода восстановления утраченных функций.

Вышеуказанное демиелинизирующее заболевание ПНС необходимо дифференцировать по клинико-неврофизиологическим признакам, прежде всего, с диабетической дистальной симметричной полиневропатией — наиболее частой формой диабета [4, 6–9].

Дистальная симметричная полиневропатия является наиболее частой формой диабетической невропатии, обычно — с вовлечением хорошо и слабо миелинизированных нервных волокон [1]. Невропатия слабо миелинизированных тонких волокон часто сопровождается болью без объективных симптомов или электрофизиологических повреждений поражения нервов и распознается как компонент нарушения толерантности к глюкозе и метаболических синдромов [2, 10]. Наибольшим риском в результате невропатии тонких волокон является изъязвление стоп и развитие гангрены с последующей ампутацией. Невропатии толстых волокон вызывают онемение, атаксию и дискоординацию, нарушающие повседневную жизненную активность и вызывающие падения больных и переломы костей [3, 5, 11, 12].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали группу, состоящую из 156 больных: 42 больных диабетом 1 типа (26,9%) и 114 — диабетом 2 типа. Больные с различным типом диабета были разделены на подгруппы с разной длительностью заболевания — до 5 лет и свыше 5 лет.

*Использованная аппаратура и методы дополнительного обследования*

Мы проводили электронейромиографию (ЭНМГ) на аппарате Viking Select (Nicolet, USA) с оценкой амплитуд сенсорных и моторных ответов, скорости проведения импульса (СПИ) по сенсорным (СПИ афф.) и моторным (СПИ эфф.) волокнам. Также выполняли четырёхканальную регистрацию симпатического кожного потенциала (СКП) с оценкой его

амплитуд. Нами были разработаны аппарат (патент № 5021706) для регистрации кожно-гальванической реакции и методика исследования функции симпатических волокон периферических нервов (патент № 5022350); аппарат для проведения фотоплетизмографии (патент № 5021705) и методика оценки сосудистых нарушений в конечностях (патент № 5021889). В комплексе обследования дополнительно проводили количественное сенсорное тестирование (КСТ) на аппарате TSA II (Medoc, Israel) с оценкой порогов температурной (тепловой и холодной) и вибрационной чувствительности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные с полиневропатией различной степени выраженности составили 113 больных (72,4%); при этом чаще всего наблюдали расстройства поверхностной чувствительности (табл. 1).

Таблица 1

### Зависимость выраженности клинической симптоматики поражения периферических нервов от типа и длительности сахарного диабета (СД)

Клинические симптомы	Длительность до 5 лет		Длительность свыше 5 лет		Всего n=156
	СД1 n=18	СД2 n=35	СД1 n=24	СД2 n=79	
Чувствительность	9(5,8%)	18(11,5%)	19(12,2%)	67 (42,9%)	113(72,4%)
- поверхностная	9(5,8%)	18(11,5%)	19(12,2%)	67 (42,9%)	113(72,4%)
- глубокая	6(3,8%)	12 (7,7%)	18(11,5%)	53 (34%)	89 (57%)
Боль	5(3,2%)	14 (9%)	12 (7,7%)	38 (24,3%)	69 (44,2%)
Парезы	3(1,9%)	2(1,3%)	11(7,1%)	36(23,1%)	52 (33,3%)
Гипотрофии	1(0,6%)	1(0,6%)	6 (3,8%)	24(15,4%)	32 (20,5%)
Рефлексы	3(1,9%)	7(4,5%)	10(6,4%)	49(31,4%)	69 (44,2%)

Из них нарушения температурной чувствительности выявляли у 80 (51,3%) больных, болевой — у 64 (41%) и тактильной — у 48 (30,8%). Такая тенденция сохранялась в группах наших больных с разным типом и сроками диабета. В каждой из них больные чаще всего имели доминирующие нарушения температурной чувствительности по сравнению с другими поверхностными видами чувствительности (болевой и тактильной). Обследованные нами больные диабетом как при различной длительности заболевания, так и его типах часто имели одновременное нарушение нескольких (2–3) видов поверхностной чувствительности (табл. 2).

Таблица 2

### Распределение данных о выраженности нарушений чувствительности (по модифицированной шкале НДС) и их распространённости у больных с различным типом и длительности сахарного диабета

Клинические симптомы	Длительность до 5 лет		Длительность свыше 5 лет		Всего n=156
	СД1 n=18	СД2 n=35	СД1 n=24	СД2 n=79	
Бессимптомные	9 (5,8%)	17(10,9%)	5 (3,2%)	12 (7,7%)	43 (27,6%)
Расстройства чувствительности	9 (5,8%)	18(11,5%)	19(12,2%)	67 (42,9%)	113(72,4%)
- Тактильная	4 (2,5%)	7(4,5%)	12 (7,7%)	25 (16%)	48 (30,8%)
- Болевая	6 (3,8%)	8(5,1%)	14 (9%)	36(23,1%)	64 (41%)

Дифференцировать иммунодефицитные полиневропатии надо, прежде всего, с сенсомоторными диабетическими полиневропатиями, приводящими к тяжелым последствиям.

*Данные нейрофизиологического обследования больных диабетом с сенсомоторными клиническими симптомами невропатий*

При обследовании больных диабетом с клинической картиной сенсомоторной полиневропатии изменения нейрофизиологических показателей стали весьма выраженными, и весь их спектр оказался вовлечённым в патологический процесс.

При длительности диабета до 5 лет заболевания клиническую картину сенсомоторной полиневропатии отмечали лишь у 3 (1,9%) больных диабетом 1 типа, а диабетом 2 типа – у 2 (1,2%). При длительности заболевания диабетом свыше 5 лет группы больных были значительно больше и составили 11 (7,1%) больных диабетом 1 типа и 36 (23,1%) — диабетом 2 типа (табл.3).

Таблица 3

### Распределение результатов дополнительного обследования больных диабетом с сенсомоторными клиническими симптомами невропатий

Параметры обследования	Норма	До 5 лет		Свыше 5 лет	
		СД1 n=3	СД2 n=2	СД1 n=11	СД2 n=36
Тепловая (°С)	39,3±2,8	45,7±2,2	45,3±2,6	49,2±2,1	48,7±2,3
Холодовая (°С)	26,7±1,64	14,7±3,3	16,8±2,6	5,2±4,7	7,5±5,8
Болевая (тепло) (°С)	46,4±2,4	48,2±2,1	47,7±2,6	49,8±1,2	49,6±1,4
Болевая (холод) (°С)	11,3±3,1	5,2±2,8	8,2±2,6	3,4±1,3	2,5±1,7
Вибрационная (у.е.)	10-30	Δ 13,7±4,7	Δ15,8±3,6	Δ22,4±6,3	Δ20,6±
КГР (мВ) раздражение / выпадение	49,3±1,1/ 50,2±1,3	53,7±2,1/ 44,8±2,8	53,2±3,4 /45,4±2,5	51,8±2,2/ 43,2±2,2	52,3±2,6/ 42,8±3,2
СКП (мВ) р/в	1,6±0,4	2,3±0,4 / 0,6±0,2	2,5±0,5 / 0,7±0,4	1,9±0,5/ 0,3±0,2	1,8±0,3/0,4 t 0,2
СПИ аф. (м/с)	56,4±5,7	27,2±4,5	29,7±3,8	22,6±3,6	23,4±3,1
СПИ эф. (м/с)	50,2±5,3	42,4±4,2	45,8±3,6	35,3±4,7	38,3±3,4
Амплитуды невр. ответа (мкВ)	15,4±2,3	7,7±3,7	8,3±4,3	4,1±3,0	5,5±2,6
Амп. М-ответа (мВ)	7,5±2,1	6,2±1,8	6,6±2,3	3,2±2,6	4,1±3,2
Патент. М-ответа (м/с)	4,4±0,9	5,4±1,1	5,6±1,3	6,8±1,7	6,3±1,2
ФПГ (у.е.)	1,04±0,16	1,63±0,21	1,55±0,26	2,3±0,34	2,1±0,30

Из таблицы 3 следует, что при изучении температурной чувствительности у больных с сенсомоторной клиникой невропатии имеют место выраженные нарушения функции тонких сенсорных волокон даже при длительности заболевания до 5 лет. Порог тепловой чувствительности у больных диабетом 1 типа увеличивался до 45,7±2,2 °С, в группе больных диабетом 2 типа — до 45,3±2,6 °С. Пороги холодной чувствительности были значительно снижены, по сравнению с нормой, и составили 14,7±3,3 °С при диабете 1 типа и 16,8±2,6 °С — при диабете 2 типа. Болевые пороги к теплу и холоду стали более отличаться от порогов чувствительности, чем у больных диабетом

с сенсорной клиникой невропатии и длительностью заболевания до 5 лет. Так, при диабете 1 типа болевой порог к теплу, в среднем, составил  $48,2 \pm 2,1$  °С, а при диабете 2 типа —  $47,7 \pm 2,6$  °С, в то время как болевые пороги при холодовой стимуляции —  $5,2 \pm 2,8$  °С и  $8,2 \pm 2,6$  °С соответственно.

Из таблицы 3 следует, что при изучении температурной чувствительности у больных с сенсомоторной клиникой невропатии и сроком заболевания свыше 5 лет происходят грубые нарушения функции тонких сенсорных волокон. Порог тепловой чувствительности у больных диабетом 1 типа увеличился до  $49,2 \pm 2,1$  °С, у больных диабетом 2 типа — до  $48,7 \pm 2,3$  °С. Пороги холодовой чувствительности были также грубо снижены и составили  $5,2 \pm 4,7$  °С — при диабете 1 типа и  $7,5 \pm 5,8$  °С — при диабете 2 типа. У единичных больных холодовой порог чувствительности составил 0 °С, а тепловой — превышал 50 °С. Болевые пороги к теплу и холоду почти не отличались от порогов чувствительности. Так, при диабете 1 типа болевой порог к теплу, в среднем, составил  $49,8 \pm 1,2$  °С, а при диабете 2 типа —  $49,6 \pm 1,4$  °С, в то время как болевые пороги при холодовой стимуляции составили, соответственно,  $3,4 \pm 1,3$  °С и  $2,5 \pm 1,7$  °С.

При исследовании вибрационной чувствительности отмечали выраженное увеличение порогов у больных диабетом 1 и 2 типов до 5 лет, соответственно, на  $13,7 \pm 4,7$  и  $15,8 \pm 3,6$ , а у больных диабетом 1-2 типов свыше 5 лет —  $22,4 \pm 6,3$  и  $20,6 \pm 4,8$ .

Выявляемые изменения амплитуд КГР и СКП сохраняли тенденцию: увеличение амплитуд у больных с преобладанием симптомов «раздражения» (гиперестезия и парестезия) и снижение — у больных с преобладанием симптомов «выпадения» (гипестезия и анестезия). У больных с симптомами «раздражения» при диабете 1 типа амплитуда КГР составила  $53,7 \pm 2,1$  мВ, а у больных диабетом 2 типа —  $53,2 \pm 3,4$  мВ. Показатели СКП у этих групп больных были, соответственно,  $2,3 \pm 0,4$  мВ и  $2,5 \pm 0,5$  мВ.

У больных с симптомами «выпадения» при диабете 1 типа среднее значение КГР составило  $44,8 \pm 2,8$  мВ, а при диабете 2 типа —  $45,4 \pm 2,5$  мВ. Средние значения амплитуд при оценке СКП составили:  $0,6 \pm 0,2$  мВ — у больных с диабетом 1 типа и  $0,7 \pm 0,4$  — у больных с диабетом 2 типа.

Выявляемые изменения амплитуд КГР и СКП сохраняли тенденцию, увеличение амплитуд у больных с преобладанием клинических симптомов «раздражения» (гиперестезия и парестезия), но уже ниже, чем у больных с меньшей длительностью болезни, вероятно, вследствие относительного преобладания выраженности симптомов «выпадения», по сравнению с группой больных сенсомоторной невропатией, но длительностью диабета до 5 лет. Так, у больных с симптомами «раздражения», но длительностью диабета свыше 5 лет, при диабете 1 типа амплитуда КГР составила  $51,8 \pm 2,2$  мВ, при диабете 2 типа —  $52,3 \pm 2,6$  мВ. Показатели СКП у этих групп больных,

соответственно, составили  $1,9 \pm 0,5$  мВ и  $1,8 \pm 0,3$  мВ.

У больных с симптомами «выпадения» при диабете 1 типа среднее значение КГР составило  $43,2 \pm 2,2$  мВ, а при диабете 2 типа —  $42,8 \pm 3,2$  мВ. Средние значения амплитуд при оценке СКП составили, соответственно,  $0,3 \pm 0,2$  мВ у больных с диабетом 1 типа и  $0,4 \pm 0,2$  — у больных с диабетом 2 типа.

Среди больных с длительностью диабета до 5 лет при диабете 1 типа отмечали снижение СПИ афф. до  $27,2 \pm 4,5$  м/с, а при диабете 2 типа — до  $29,7 \pm 3,8$  м/с, а также регистрировали выраженное снижение амплитуд, соответственно, до  $7,7 \pm 3,7$  мкВ и  $8,3 \pm 4$ , мкВ. При исследовании функции моторных волокон выявляли увеличение терминальной латентности М-ответов, в среднем, до  $5,4 \pm 1,1$  м/с — при диабете 1 типа и до  $5,6 \pm 1,3$  м/с — при диабете 2 типа. Снижение амплитуд М-ответов при диабете 1 и 2 типов, соответственно, до  $6,2 \pm 1,8$  мВ и  $6,6 \pm 2,3$  мВ выявляли также при сенсомоторной невропатии. Замедление терминальной латентности М-ответов было более выраженным, чем у больных только с сенсорной клиникой невропатии и составило у больных диабетом 1 и 2 типов, соответственно,  $5,4 \pm 1,1$  м/с и  $5,6 \pm 1,3$  м/с. Снижена была и СПИ эфф. — проведение более проксимальных, чем терминальных участков нервных волокон, которая составила, в среднем, при диабете 1 типа —  $42,4 \pm 4,2$  м/с, при диабете 2 типа —  $45,8 \pm 3,6$  м/с.

Среди больных с длительностью диабета свыше 5 лет отмечали снижение СПИ афф. при диабете 1 типа до  $22,6 \pm 3,6$  м/с, а при диабете 2 типа — до  $23,4 \pm 3,1$  м/с. Регистрировали выраженное снижение амплитуд невральных потенциалов, соответственно, до  $4,1 \pm 3,0$  мкВ и  $5,5 \pm 2,6$  мкВ. При исследовании функции моторных волокон замедление терминальной латентности М-ответов было более выраженным, чем у больных только с сенсорной клиникой невропатии и у больных со сроком заболевания до 5 лет. Оно составило у больных диабетом 1 и 2 типов, соответственно,  $6,8 \pm 1,7$  м/с и  $6,3 \pm 1,2$  м/с. Выявляли также при сенсомоторной невропатии и снижение амплитуд М-ответов при диабете 1 и 2 типов, соответственно, до  $3,2 \pm 2,6$  мВ и  $4,1 \pm 3,2$  мВ. Снижена была и СПИ эфф. — скорость проведения на более проксимальных участках нервных волокон составила, в среднем, при диабете 1 типа  $35,3 \pm 4,7$  м/с, при диабете 2 типа —  $38,3 \pm 3,4$  м/с.

Показатели ФПГ увеличивались в обеих группах: у больных с диабетом 1 и 2 типов со сроком до 5 лет составили, соответственно,  $1,63 \pm 0,21$  и  $1,55 \pm 0,26$ , а у больных с диабетом 1 и 2 типов со сроком после 5 лет —  $2,3 \pm 0,34$  и  $2,1 \pm 0,3$ .

Таким образом, в каждой подгруппе с помощью нейрофизиологических методик были выявлены нарушения функции как толстых, хорошо миелинизированных, так и тонких, слабо миелинизированных нервных волокон.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявляемая картина изменения нейрофизиологических показателей служит доказательством сохранности функции толстых миелинизированных сенсорных волокон и предопределения развития клинической картины в дальнейшем преимущественно за счёт поражения тонких волокон А-дельта и С-типов. Наличие нарушения функции тонких (сенсорных и вегетативных) волокон подтверждено данными КГР и количественного сенсорного тестирования.

В группе больных диабетом с клинической картиной сенсорной невропатии отмечали высокую информативность оценки функции симпатических нервных волокон с помощью исследования КГР и СКП. Речь идет о тонких, слабо миелинизированных сенсорных волокнах А-дельта и С-типа, для которых удается выявить наличие и степень выраженности нарушения их функций на ранней стадии. По данным ФПГ можно судить о наличии и степени выраженности снижения кровообращения в иннервируемых поражёнными нервами областях.

В итоге нами показана информативность количественного сенсорного тестирования, оценки КГР и СКП для определения степени функции периферических нервных волокон. Признаки нарушения функ-

ции с помощью вышеуказанных методик могут быть выявлены и на субклинической фазе заболевания.

Электрофизиологические признаки поражения тонких сенсорных и симпатических нервных волокон могут являться единственным проявлением периферической невропатии у некоторых больных с длительностью заболевания до 5 лет без клинической картины невропатии. Эти изменения определяли у 41-45% больных с длительностью заболевания до 5 лет.

При большей длительности диабета (свыше 5 лет) субклинические патологические признаки наличия невропатии мы выявляли чаще, что подтверждает большую выраженность поражения тонких волокон и начало вовлечения толстых волокон нервов в патологический процесс.

С помощью предложенного комплекса нейрофизиологического обследования больных диабетом удастся формировать наиболее полное представление о характере и степени тяжести поражения различных клинических групп больных диабетом и выработать особые клиничко-нейрофизиологические критерии дифференциальной диагностики различных форм иммунодефицитных полиневропатий, в том числе — микологических.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Dangond F.* Disorders of myelin in the central and peripheral nervous systems ВН.-2002.-Р. 310-311.
2. *Nikitin S., Kutidze I.Z., Kraiushkina N.A.* Central motor conduction time in severe forms of Guillain-Barre syndrome: a follow-up study // 25th Danube Symposium for Neurological Sciences. — Budapest, 1992. — P. 94.
3. *Oshima Y., Mitsui T., Endo I., et al.* Corticospinal tract involvement in a variant of Guillain-Barre syndrome // Eur. Neurol. — 2001. — Vol.46, №1. -P. 39-42.
4. *Arnason B.G., Soliven B.* Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Perypheral neuropathy/ Eds. P.J. Dyck, P.K. Thomas 3rd Edition. Philadelphia: W.B. Saunders. — 1993. -Vol.2. -P. 1437-1497.
5. *Пирадов М.А.* Синдром Гийена-Барре. — М.: Интермедика, 2003. — 115 с.
6. *Балаболкин М.И., Креминская В.М.* Диабетическая невропатия // Ж. неврол. и психиатрии. — 2000. -№10.-С. 57-64.
7. *Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Махова О.И.* Демиелинизирующие невропатии у больных сахарным диабетом // Акт. вопросы неврологии и нейрохирургии детского и подросткового возраста. Здравоохр. Башкортостана. — 2000. — № 2, спец. вып. — С. 62.
8. *Комелягина Е.Ю.* Алгоритм выявления пациентов из группы риска развития синдрома диабетической стопы: Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.00.03/ РМАПО. — М., 1998. — 21 с.
9. *Стоилов Л.К., Балаболкин М.И.* Клиника и диагностика диабетической автономной невропатии// Врач. — 2000. — № 1. — С. 23-24.
10. *Coppini D.V., Wellmer A., Weng C., et al.* The natural history of diabetic peripheral neuropathy determined by a 12 year prospective study using vibration perception thresholds // J. Clin Neurosci. — 2001. -Vol.8, №6.-P. 520-524.
11. *Балаболкин М.И., Чернышева Т.Е.* Диабетическая автономная невропатия — предиктор смертности больных с сахарным диабетом? // ТОП-Мед. — 2001. — №3. — С. 29-31.
12. *Верктин А.А., Торихоева Х.М., Ткачева О.Н. и др.* Диабетическая кардиоваскулярная автономная невропатия // Лечащ. врач. — 2004. — № 6. — С. 36-39.

Поступила в редакцию журнала 7.11.08 г.

Рецензент: А.А. Сайкова



# РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В НЕКОТОРЫХ РАЙОНАХ ГОРОДА ТАШКЕНТА

**Мавлянова Ш.З. (вед.н.с.)\*,  
Тешабаева Д.А. (н.с.)**

Научно-исследовательский институт дерматологии и венерологии МЗ Республики Узбекистан, Ташкент  
© Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., 2008

*В статье приведены данные о распространенности атопического дерматита (АтД) среди населения Юнус-Абадского, Сергелийского и Яккасарайского районов г. Ташкента с учетом различных аспектов, влияющих на развитие и характер течения заболевания. Установлено, что распространенность АтД составляет 6,8% по отношению к населению, а по отношению к кожным заболеваниям — 7,2%. В изучаемых районах заболеваемость АтД составляет от 5,8% до 8,2%. В зависимости от характера кожно-патологического процесса, выделены следующие клинические формы АтД: эритематозно-сквамозная форма — у 32 больных (19,1%); эритематозно-сквамозная с лихенизацией — у 34 (20,2%); эритематозно-сквамозная с экзематизацией — у 24 (14,3%); лихеноидная и инфильтративная формы — у 49 (29,2%) и эритематозно-сквамозная форма с пиодермией — у 21 (12,5%).*

**Ключевые слова:** атопический дерматит, клиника, эпидемиология

## SPREAD AND CLINICAL ASPECTS OF ATOPIC DERMATITIS IN SOME DISTRICTS OF TASHKENT CITY

**Mavlyanova Sh. Z. (leading researcher),  
Teshabayeva D.A. (research worker)**

© Mavlyanova Sh. Z., Teshabayeva D.A., 2008

*The data about prevalence of atopic dermatitis (AD) taking into account the aging aspects in the Yunus-Abad, Sergeliy and Yakkasaray districts in Tashkent given. It was established that prevalence of AD is 6,8% to population, and 7,2% to skin diseases. It accounts for 5,8% to 8,2% among population in the studied districts. True AD was often registered in all the districts among clinical AD forms. Depends of character derma-pathological process were determined clinical monification of AD: erythematose squamose, erythematose squamose with lichenization, erythematose squamose with eczematization, lichenoid and infiltrative, erythematose squamose with pyodermie.*

**Key words:** atopic dermatitis, clinic, epidemiology

\* Контактная информация: Мавлянова Шахноза Закировна, тел. (99871) 214-50-07

Атопический дерматит (АтД) представляет собой одну из самых актуальных проблем современной дерматологии, что определяется неуклонным ростом заболеваемости, широким распространением дерматоза, учащением осложнённых, рецидивирующих, резистентных форм, приводящих к снижению качества жизни больных и социальной дезадаптации [1–3]. По данным разных авторов, в настоящее время АтД страдает от 5 до 25% населения по всему миру [4–7]. По данным ISAAC-исследований, проводившихся в 56 странах мира, распространенность АтД у детей дошкольного возраста, проживающих в Иране, составляет 1,1%, в России — от 5,2 до 15,5% [3, 5].

Рост заболеваемости связывают с социально-экономическими кризисами, экологическими, климатическими изменениями, ухудшением условий жизни и т.п.

Полиморфизм кожно-патологического процесса, разнообразие клинического течения, мультифакторность заболевания, сложность иммунопатогенеза, в основе которых лежат IgE-опосредованные аллергические реакции — всё это способствовало объединению нескольких зудящих дерматозов — нейродермита, экземы, истинного атопического дерматита [7, 8].

Учитывая тенденцию к неуклонному росту заболеваемости АтД среди населения, а также развитие тяжелых форм дерматоза, на наш взгляд, особую актуальность представляет изучение распространенности АтД в некоторых районах г. Ташкента с учетом возрастных особенностей и клинических проявлений заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение распространённости АтД было проведено методом подворного осмотра среди населения Юнус-Абадского, Яккасарайского, Сергелийского районов города Ташкента. Среди осмотренных 2468 человек в возрасте от 0 до 72 лет было выявлено 168 человек (6,8%), больных АтД. Обследование выполняли методом анкетирования больных. Диагностику заболевания проводили с применением международных диагностических критериев АтД. В зависимости от характера кожно-патологического процесса, нами были выделены следующие формы заболевания: эритематозно-сквамозная — у 32 больных (19,1%); эритематозно-сквамозная с лихенизацией — у 34 (20,2%); эритематозно-сквамозная с экзематизацией — у 24 (14,3%); лихеноидная и инфильтративная формы — у 49 (29,2%) и эритематозно-сквамозная форма с пиодермией — у 21 (12,5%). Лиц мужского пола было 115 (68,5%), женского — 53 (31,5%); в возрасте от 0 до 6 лет — 6 человек (интенсивный показатель — 1,2), от 7 до 14 лет — 17,8 (19), от 15 до 17 лет — 11,8 (44), старше 18 лет — 99 (51,8).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов можно отметить высокий удельный вес АТД среди лиц зрелого и молодого возрастов (26,2% и 20, 2% соответственно), а также активного трудоспособного контингента лиц, что отражает социальную значимость данного дерматоза. При изучении распространенности АТД в каждом обследуемом районе показано, что в Юнус-Абадском районе удельный вес больных АТД составил 5,8% (58 больных среди 898 осмотренных лиц), в Сергелийском – 6,1% (55 из 900 человек) и в Яккасарайском – 8,2% (55 из 670 человек), с преобладанием АТД у лиц мужского пола.

Так, в Юнус-Абадском районе удельный вес заболевания среди мужчин составил 60,3%, у женщин – 31,5%, в Сергелийском районе: у мужчин – 65,5%, у женщин – 34,5%, а в Яккасарайском районе: у мужчин – 59,2%, у женщин – 41,8%.

Распространённость АТД по районам варьировала. Так, в Юнус-Абадском и Сергелийском районах в возрасте от 6 до 14 лет АТД регистрировали в 8,6% и 10,6% случаев соответственно, тогда как в Яккасарайском – в 14,5% случаев. Больные в зрелом и молодом возрастах в Юнус-Абадском районе составили 37,9%, тогда как в Яккасарайском и Сергелийском районах – 16,4% и 23,6% соответственно. Активный трудоспособный возраст преобладал среди жителей Яккасарайского района и составил 18,2% по сравнению с другими районами.

Установлено, что большинство больных по профессиональному и социальному положению составили учащиеся школ и ВУЗов – 21,4% и 20,3% соответственно, а также неработающие лица – 21,4%. Работающий контингент составил 18,5%. Однако необходимо отметить тот факт, что социальное положение населения, по данным статистики в изучаемых районах, существенно не различалось. Но социальное положение среди выявленных больных в каждом изученном районе было различным. Так, в Юнус-Абадском районе АТД наиболее часто регистрировали среди учащихся и студентов (27,6%), в Яккасарайском районе – у работающих лиц (25,5%) и у школьников (21,8%), тогда как в Сергелийском районе наибольшее количество больных составили неработающие лица (30,9%).

Полученные данные имеют важное значение в изучении эпидемиологического аспекта АТД. Климато-географические особенности, наличие производственных объектов, загрязняющих воздушный бассейн региона, образ жизни людей и т.п. – все эти факторы в совокупности влияют на развитие и характер течения заболевания.

При изучении анамнеза заболевания выявлено 46,5% больных, которые не смогли указать причин развития заболевания, 18,5% — связывали АТД с патологией желудочно-кишечного тракта, 8,9% — с солнечной инсоляцией, а 8,3% больных — с нервным стрессом.

Факторы риска развития заболевания в каждом изученном районе имели некоторые особенности. В Яккасарайском районе в 47,3% случаев больные АТД связывали своё заболевание с патологией желудочно-кишечного тракта; 10,9% — с ОРВИ и стрессами соответственно. В Юнус-Абадском районе среди причин развития заболеваемости больные указывали чаще на солнечную инсоляцию (10,3%), по сравнению с другими факторами, а в Сергелийском районе преобладал в объяснении стрессовый фактор (10,9%).

В Юнус-Абадском районе показатель наследственной предрасположенности составил 9,5%, в Яккасарайском районе – 8,2%, а в Сергелийском районе — 5,1%.

Среди сопутствующей патологии у больных АТД чаще всего регистрировали заболевания щитовидной железы – 33,9%, хронический гастрит – 25%, хронический холецистит, хронический тонзиллит — по 16,6% соответственно, паразитарные кишечные инфекции – 19,06%.

Однако, в зависимости от района, выявленные сопутствующие заболевания имели своеобразный характер. Так, в Юнус-Абадском районе у больных с АТД чаще регистрировали хронический гастрит и хронический гепатит – 22,4%, хронический тонзиллит – 18,9%, в Яккасарайском районе: хронический гастрит — у 29,9%, хронический тонзиллит — у 27,3%, кишечные паразитарные инфекции — у 25,5%, хронический холецистит — у 23,6%, патологии органов дыхания — у 21,8%; у больных, проживающих в Сергелийском районе, чаще выявляли хронический гастрит — у 23,6%, кишечные паразитарные инфекции — у 14,5%, хронический бронхит — у 12,7%.

В зависимости от клинической формы, при эритематозно-сквамозной форме АТД среди сопутствующей патологии преобладала патология щитовидной железы — 33,3%, кишечные паразитарные инфекции — 25%, хронический гастрит — 20,8%, хронический гепатит — 19,4%, хронический бронхит — 13,8% случаев. При лихеноидной и инфильтративной и эритематозно-сквамозной с пиодермией формам АТД ведущее место занимали хронический гастрит и патология щитовидной железы (33,3% и 34,2% соответственно), а у больных с эритематозно-сквамозной формой с экзематизацией в 31,5% случаев были выявлены хронический тонзиллит и в 20,4% — хронический гастрит.

Следует отметить, что при анализе амбулаторных карт и тщательном клинико-лабораторном осмотре больных АД было выявлено наличие микотической патологии. У 25,6% (43 из 168) больных диагностировали кандидоз слизистой оболочки полости рта, у 8,3% (14) — разноцветный лишай, у 10 (5,9%) — микоз стоп. Кандидоз слизистой оболочки полости рта наиболее часто выявляли у больных с эритематозно-сквамозной и экзематозной формой АД, разноцветный лишай — у больных с эритематозно-сквамозной, микоз стоп — у больных с лихеноидной и инфильтра-

тивной формой АД. Полученные данные имеют важное значение в клиническом течении заболевания, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, по результатам подворных обследований в отдельных районах города Ташкента наблюдали значительную распространённость АД — от 5,8% до 8,2%. Среди клинических форм АД наиболее часто регистрировали эритематозно-сквамозную и эритематозно-сквамозную формы с лихенизацией: в Юнус-Абадском районе — 16,1%, в Яккасарайском — 14,8% и в Сергелийском — 11,9%. Удельный вес больных с лихеноидной и инфильтративной формой в Сергелийском районе составил 9,5%, а с эритематозно-сквамозной с экзематизацией был приблизительно одинаковым среди больных во всех обследуемых районах — 10,7%.

Среди факторов риска развития АД ведущее место занимают заболевания желудочно-кишечного тракта (18,5%), солнечная инсоляция (8,9%) и стрес-

совый фактор (8,3%).

Такую распространенность АД в отдельных районах г. Ташкента можно связать с экологическими факторами (геохимическими, биологическими и аттропогенными и др.), характерными для каждого района, что требует углубленного изучения в этом направлении. Немаловажную роль имеет уровень медико-санитарного обслуживания населения в районах. Выявленные больные нуждаются также в консультациях и лечении у врачей смежных специальностей — врачей общей практики, эндокринолога, гастроэнтеролога, невропатолога.

Результаты наших исследований могут служить основой для новых направлений научно-исследовательских работ в плане изучения этиопатогенетических, клинических аспектов АД с учетом экологических и социальных факторов, что будет способствовать разработке дифференцированного подхода к лечению и профилактике заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. — М., 2002. — С. 5–99.
2. Кунгуров Н.В. Особенности типов течения атопического дерматита// Вестн. дермат. и венерол. — 2000. — №1. — С. 19–21.
3. Мачарадзе Д.Ш., Костинов М.П. Атопический дерматит. Новый подход в терапии – топический иммуномодулятор// Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 56.
4. Скрипкин Ю.К., Дворников А.С., Круглова А.С. и соавт. Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита// Вестн. дермат. и венерол. — 2006. — № 4. — С. 36–39.
5. Феденко Е.С. Принципы патогенетической терапии атопического дерматита // Лечащий Врач. — 2001. — № 4. — С. 4–11.
6. Ярилин А.А. 4-й конгресс РАКИ «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». — М., 2001. — Т.1. — С. 261–298.
7. Wadonda N., Golding J., Kennedy C.et. al. Prevalence of atopic eczema in children between 0 and 30 months on Avon district // Br.J.Dermatol. — 2000. — Vol. 143, suppl. 57. — P. 33.
8. Кунгуров Н.Г., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. — Екатеринбург, 2000. — 272 с.

Поступила в редакцию журнала 20.06.08

Рецензент: В.Г. Корнишева



# ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С АКТИНОМИКОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

Агаева Н. А., Азизов Р.Ф., Караев З.О.\*

Кафедра микробиологии и иммунологии  
Азербайджанского Медицинского Университета,  
г. Баку, Азербайджан

© Коллектив авторов, 2008

В представленной работе выявлены особенности изменения провоспалительных цитокинов — TNF- $\alpha$  и IL-1 в сыворотке крови больных шейно-лицевым актиномикозом (I группа) и различных групп больных с патологией полости рта — хронический пародонтит, гингивит, одонтогенная флегмона и абсцесс (II группа). Установлено, что у всех обследуемых групп больных концентрации TNF- $\alpha$  и IL-1 увеличивались по сравнению с таковыми в контроле. Это было особенно заметно у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, хроническим пародонтитом и гингивитом, вызванными актиномицетами в ассоциации с другими бактериальными агентами (*Staphylococcus spp.*, *Veillonella*, *Pseudomonas* и др.), что, видимо, свидетельствует об активности воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** абсцесс, гингивит, одонтогенный, пародонтит, флегмона, цитокины

## PROINFLAMMATION CYTOKINES IN PATIENTS WITH ACTINOMYCOTIC DISORDERS

Агаева Н.А., Азизов Р.Ф., Караев З.О.

Azerbaijan Medical University, Department of  
Microbiology and Immunology, Baku, Azerbaijan

© Collective of authors, 2008

The present study was conducted to investigate the interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor — alpha (TNF- $\alpha$ ) in blood serum in patients with cervicofacial actinomycosis (I group) and in individuals with different diseases (chronic parodontitis, gingivitis, odontogenic phlegmon and abscess) of the oral cavity (II group), caused by *Actinomyces spp.* (I group), *Actinomyces* in the associations with other microorganisms (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Pseudomonas* and et all) (IIa subgroups) and without *Actinomyces* with other microorganisms (IIb subgroups). The levels of cytokines varied widely between patients with cervicofacial

actinomycosis and other groups. Concentrations of IL-1 and TNF- $\alpha$  increased significantly in of all group patients in comparison with control group, especially in patients with odontogenic phlegmon and abscess, parodontitis and gingivitis, caused by *Actinomyces* in the associations with other microorganisms (subgroups a) and without *actinomyces*, only by other bacteria (subgroups b). It is concluded that the increasing concentration of TNF- $\alpha$  and IL-1 may depend on activity of inflammation processes.

**Key words:** abscess, cervicofacial, cytokines, flegmon, gingivitis, odontogen, parodontitis

## ВВЕДЕНИЕ

Актиномикоз — хроническое гнойное гранулематозное (инфекционное) заболевание человека и животных, вызываемое внедрением в организм так называемых «лучистых грибков — актиномицетов» — бактерий семейства *Actinomycetaceae*\*\* [1-4]. Различают две формы актиномицета в культуре: в виде ветвистых нитей, растущих в присутствии кислорода (аэробы), и в виде мелких палочек, растущих только в отсутствие кислорода (анаэробы). Актиномицеты широко распространены в природе — на растениях, злаках, в воздухе, в воде и почве. У человека они обитают в большом количестве в полости рта, не причиняя ему никакого вреда; однако, при определенных, пока неизвестных условиях, они становятся потенциально патогенными и вызывают заболевание. Заражение человека происходит актиномицетами, преимущественно обитающими в полости рта, желудочно-кишечном тракте, при этом они приобретают патогенные свойства. Актиномицеты могут поражать все ткани и органы человеческого и животного организмов. Распространение актиномицетов по организму больного происходит по подкожной и подслизистой клетчаткам, по кровеносным и отчасти — по лимфатическим сосудам. Чаще всего описывают шейно-лицевую актиномикоз, актиномикоз легких и грудной стенки, брюшной полости, гениталий у женщин и т.д. Микроаэрофильные актиномицеты — *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundii*, *A. israelii* являются обычными обитателями полости рта и могут быть изолированы из слюны зубно-десневого кармана у многих здоровых людей. При несоблюдении гигиенических требований некоторые актиномицеты могут образовывать бляшки на деснах зубов и тяжелые формы гингивитов. Актиномицеты могут быть также выделены из корневой поверхности кариесных зубов, из поражений других периодонтальных заболеваний. Вместе с тем патогенетическая роль актиномицетов во всех этих ситуациях остается не вполне ясной.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей изменений содержания провоспалительных цитокинов — TNF- $\alpha$  и IL-1 у больных актиномикозом ротовой полости и шейно-лицевой области.

\* Контактная информация: Караев Закир Омарович, тел. (0099412) 495-49-78

\*\* Примечание: актиномицеты и актиномикоз в России до сих пор являются объектами микологических лабораторий и клиник

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 209 пациентов, прошедших клинико-лабораторное обследование и лечение в профильных медицинских учреждениях города Баку: в отделении челюстно-лицевой хирургии Бакинского медицинского клинического центра, в отделении челюстно-лицевой хирургии республиканской клинической больницы имени М.Э. Миркасимова, в стоматологической поликлинике Азербайджанского медицинского университета. Возраст больных — от 15 до 67 лет, мужчин — 120 (47,5%), женщин — 89 (42,5%). Среди них у 14 больных (I группа) был выявлен актиномикоз шейно-лицевой области, у 178 пациентов (II группа) — различные инфекции полости рта, вызванные актиномицетами в ассоциации с другими бактериями, в частности: у 50 больных хроническим пародондитом, у 83 больных гингивитом, у 46 больных одонтогенной флегмоной, у 17 больных одонтогенным абсцессом. Контрольную III группу составили 40 практически здоровых человек соответствующего возраста (табл.1). Обследование больных и постановку диагноза проводили клиницисты-стоматологи на основании анамнеза, клинических наблюдений и лабораторных данных. Микробиологическое исследование включало бактериоскопическое и бактериологическое изучение патологических материалов, взятых из ротовой полости (смывная жидкость, гной из флегмон и абсцессов, материалы из пародонтального кармана зубов и из гингивиальной щели).

Ротовую нестимулированную смывную жидкость собирали у пациентов утром натощак в сухую чистую пробирку, находящуюся в контейнере со льдом, в количестве 10 мл и центрифугировали при 2500 оборотах в течение 15 минут. Надосадочную жидкость отделяли и использовали для исследования. Первоначально было проведено микроскопическое исследование мазков, приготовленных из патологических материалов больных.

Одновременно проводили бактериологическое изучение материалов, взятых у больных и контрольных лиц. Посев материала производили на крахмально-аммиачном агаре, мясопептонном агаре (МПА), на середе Сабуро, кровяном агаре и при инкубировании их (37 °С) в течение 7-15 дней одновременно в аэробных и анаэробных условиях по общепринятым методам. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицировали до вида. Определение концентрации TNF-α и IL-1 проводили в сыворотке крови соответствующих групп больных. С этой целью сыворотку крови больных и контрольных лиц исследовали с помощью коммерческого набора реагентов фирмы «Pro-Con» (СПб., РФ), предназначенного для количественного определения TNF-α и IL-1 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрации TNF-α и IL-1 выражали в пг/мл. Микробиологические и иммунологические исследования патологических материа-

лов, взятых у больных, проводили на кафедре микробиологии и иммунологии АМУ.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью программной системы Statistica for Windows 6.0 с использованием критерия достоверности Стьюдента (t), с расчетом средней арифметической величины (m) и ошибкой средней (t). Различия сопоставляемых данных считали достоверными при  $p < 0,05$ , т.е. доверительный интервал 95%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных I группы актиномикотическое поражение шейно-лицевой области проявлялось формированием плотных болезненных подкожных узлов размером 4х6 см на щеках, подчелюстной и заушной областях, которые быстро увеличивались. Кожные покровы над ними были багово-цианотичного оттенка, гиперемированы, при пальпации в центре ощущали размягчение и флюктуацию. При микробиологическом исследовании инфильтрата, полученного пункцией пораженного участка, было обильное количество желтоватого гноя в виде комков с примесью крошкообразных масс. Данные лабораторного исследования пунктата: гной желтоватого цвета с белесоватыми крупинками, большое количество лейкоцитов в стадии распада; обнаружены друзы актиномицета. При культивировании этого же патологического материала были выделены актиномицеты (*A. viscosus* –  $6,0 \cdot 10^6$  КОЕ/г, *A. odontolyticus* –  $5,8 \cdot 10^6$  КОЕ/г, *A. israelii* –  $4,0 \cdot 10^6$  КОЕ/г и др.). *Mycobacterium tuberculosis* и других микроорганизмов не выявляли. У больных второй группы результат микробиологического исследования несколько отличался. В патологических материалах у этой группы больных практически во всех случаях исследования актиномицеты были изолированы в ассоциациях с другими микроорганизмами — *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Bacterioides*, *Actinobacillus*, *Haemophilus* и др. (табл.). При этом следует отметить, что при гистологическом изучении ни в одном случае не удалось выявить актиномикотические друзы.

Из представленных в таблице 1 данных обращает на себя внимание также то обстоятельство, что у больных второй группы (подгруппы а) частота выделения *Actinomyces* spp. из патологических материалов в ассоциации с другими бактериями была фактически одинаковой. Так, у больных пародонитом *Actinomyces* spp. был выявлен у 23 лиц (48%) из 50 обследованных, у больных гингивитом — у 33 (39,8%) из 83, у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, соответственно, у 17 (37%) из 45 и у 7 (41%) из 17 больных. При этом основными ассоциантами с *Actinomyces* spp. являлись *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Porphyromonas*, *Veillonella* spp., *Pseudomonas* spp. и *Candida* spp.

Следует отметить, что у второй, относительно большей части, этих же больных (подгруппы б)

**Результаты микробиологического исследования и содержания TNF-α и IL-1 (пг/мл) в сыворотке крови у исследуемых больных**

Группа и характеристика больных	Количество больных	Основные этиологические агенты заболеваний, изолированных из пораженных участков	Содержание цитокинов в сыворотке крови	
			TNF-α (пг/мл)	IL-1 (пг/мл)
I — Актиномикоз шейно-лицевой части	14	<i>Actinomyces</i> spp., в том числе <i>A. israelii</i> — у 3 больных, <i>A. naeslundii</i> — у 2-х, <i>A. odontolyticus</i> — у 4-х, <i>A. viscosus</i> — у 2-х	58,7* ± 0,02	62,3* ± 0,7
II — инфекции слизистых оболочек полости рта и зубов	Пародонтит	а) <i>Actinomyces</i> spp. в ассоциации с <i>Streptococcus</i> spp., <i>Veillonella</i> и др. — у 23 (46%) больных	71,8* ± 0,09	72,3* ± 0,5
		б) <i>Porphyromonas</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Actinobacillus</i> и др. — у 27 (54%) больных	169,6* ± 0,06	236,8* ± 0,3
	Гингивит	а) <i>Actinomyces</i> spp. в ассоциации с <i>Streptococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp. — у 33 (39,8%) больных	77,3* ± 1,0	78,4* ± 1,1
		б) <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> spp. — у 50 (60,2%) больных	102,5* ± 1,1	106,5* ± 1,3
	Одонтогенная флегмона	а) <i>Actinomyces</i> spp. в ассоциации с <i>Staphylococcus</i> spp. — у 17 (37%) больных	144,8* ± 0,05	151,3* ± 0,07
		б) <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>C. albicans</i> др. — у 28 (63%) больных	148,1* ± 0,04	189,7* ± 0,04
	Одонтогенный абсцесс	а) <i>Actinomyces</i> spp. в ассоциации с <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Actinobacillus</i> и др. — у 7 (41%) больных	135,9* ± 0,01	154,1* ± 0,03
		б) <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> и др. — у 10 (59%) больных	138,7* ± 0,55	166,5* ± 0,08
III — Контрольная группа	40	<i>Candida</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Neisseria</i> и др.	41,9 ± 0,01	40,5 ± 1,45

\* Различия показателей в группах достоверны при  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем

из соответствующих патологических материалов *Actinomyces* spp. выделить не удалось. При этом практически во всех подгруппах этиология заболевания носила полимикробный характер. Так, в частности, у больных пародонтитом (27 человек) ассоциантами были *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Actinobacillus* и др., у больных гингивитом — *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* и др., у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, соответственно, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *C. albicans* и *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* и др.

У лиц контрольной группы со слизистых оболочек полости рта, в основном, удалось выделить *Streptococcus* spp., иногда — *Neisseria* sp. и *Candida* spp.

Следовательно, в результате микробиологического изучения исследуемых пациентов выделены три основные группы:

- 1) больные, у которых этиологическим агентом являлся *Actinomyces* spp.;
- 2) *Actinomyces* spp. в ассоциации с другими микроорганизмами;
- 3) группа, где патологические процессы обусловлены полиморфной микробной ассоциацией без *Actinomyces* spp.

Правомерно предположить, что одним из аспектов выявленных особенностей могут быть предшествующие состояния местных и системных факторов иммунной реактивности организма. В связи с этим, мы попытались изучить состояние провоспалительных цитокинов у исследуемых нами больных.

Из представленных в таблице данных следует, что по сравнению с данными в контрольной группе (TNF-α 41,9 ± 0,01 пг/мл, IL-1 40,5 ± 1,45 пг/мл), концентрации провоспалительных цитокинов у боль-

ных как I, так и II групп существенно увеличивались. При этом обращают на себя внимание наиболее высокие показатели уровня цитокинов у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, обусловленные как *Actinomyces* spp. в ассоциации с другими микроорганизмами, так и без них. Относительно более высокое содержание цитокинов в сыворотке крови также у больных пародонтитом и гингивитом, где этиологическими агентами заболеваний являлись другие микроорганизмы без ассоциации с *Actinomyces* spp. Что касается больных актиномикозом шейно-лицевой области (I группа), а также больных пародонтитом и гингивитом (II группа а), у которых заболевания были вызваны актиномицетами в сочетании с другими микроорганизмами, то у них уровни цитокинов в сыворотке крови были практически одинаковы. Можно полагать, что отмеченные изменения в концентрации цитокинов обусловлены у больных остротой воспалительных процессов. По всей вероятности, как актиномикозу шейно-лицевой области, так и пародонтиту и гингивиту, обусловленных актиномицетами в ассоциации с другими микроорганизмами, было свойственно хроническое течение. Напротив, у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, обусловленных актиномицетами в ассоциации с другими микроорганизмами и без них, а также у больных пародонтитом и гингивитом, вызванных другими микроорганизмами, воспалительный процесс (как гнойный, так и без него) протекал остро, что сказывалось на содержании провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1) в сыворотке крови и способствовало более значительному увеличению их концентрации.

На основании вышеизложенного можно заключить, что у больных с актиномикозами шейно-

лицевой области, а также ротовой полости с разными патологическими процессами, которые были обусловлены актиномицетами в ассоциации с другими микроорганизмами и без них, были выявлены существенные изменения в состоянии иммунной реактивности организма. Эти результаты представляют

интерес для понимания этиопатогенетических механизмов патологических процессов, обусловленных актиномицетами, и для совершенствования принципов диагностики и лечения больных с соответствующими воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и полости рта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Langevelde P, Joop K., et.al.* Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality // *Clin. Infect. Dis.* – 2000.- Vol. 31.- P. 1343-8.
2. *Van Diesel J.T., Van langevelde P., et.al.* An anti-inflammatory cytokine profile is associated with mortality in febrile patients admitted to the hospital // *Lancet.*- 1998.- Vol. 351.- P. 950-3.
3. *De Werra I. Jaccard C., Corradin B., et.al.* Cytokines, nitrite (nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparison in potions with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia// *Crit. Care Med.* – 1997.- Vol. 25.- P. 607-13.
4. *Martin G.T. and Bernard M.* Cytokine and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications // *Clin. Infect. Dis.*- 1999.- Vol. 28.- P. 1-12.

Поступила в редакцию журнала 23.06.08

Рецензент: А.Е.Учеваткина





# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ПОЛОСТНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ В ЛЕГКИХ

**Кулько А.Б. (вед.н.с.)\*, Древал П.А.  
(врач-хирург), Воробьев А.А. (зав.отд.),  
Трусов В.Н. (врач-хирург)**

Московский научно-практический центр борьбы  
с туберкулезом Департамента здравоохранения  
города Москвы, Россия

© Коллектив авторов, 2008

*В статье рассмотрен алгоритм проведения лабораторной диагностики оппортунистического легочного аспергиллеза у больных туберкулезом. Проанализированы результаты лабораторной диагностики аспергиллеза у больных туберкулезом с полостными образованиями в легких. Описан случай аспергиллеза, развившегося на фоне противотуберкулезной химиотерапии у больной фиброзно-кавернозным туберкулезом.*

**Ключевые слова:** аспергиллез легких, полостные образования в легких, туберкулез легких

## LABORATORY DIAGNOSIS OF PULMONARY ASPERGILLOSIS IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH LUNG CAVITIES

**Kulko A.B. (leading researcher), Dreval P.A.  
(physician-surgeon), Vorobyov A.A. (head of  
branch), Trusov V.N. (physician-surgeon)**

Scientific and Clinical Antituberculosis Center of  
Moscow Government Health Department, Russia

© Collective of authors, 2008

*The algorithm of laboratory diagnosis of opportunistic pulmonary aspergillosis in tuberculosis (TB) patients is discussed. The results of laboratory aspergillosis diagnosis in TB patients with lung cavities*

\* Контактная информация: Кулько Александр Борисович,  
тел. (495) 268-70-33

*were analyzed. As an illustration we describe case of aspergillosis, developed during anti-tuberculosis chemotherapy, in a female patient with fibrocavernous TB.*

**Key words:** lung cavity, pulmonary aspergillosis, pulmonary tuberculosis

## ВВЕДЕНИЕ

К существенным факторам риска развития бронхолегочного аспергиллеза относят хронические заболевания легких, сопровождающиеся формированием полостных изменений (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, хронические абсцессы, кисты, саркоидоз и др.) на фоне длительного лечения, в том числе антибиотиками широкого спектра действия, а также различные иммуносупрессивные состояния [1–5]. В значительном числе описанных в научной литературе случаев (до 70% наблюдений при аспергилломе) фоном развития аспергиллеза легких являлся туберкулез [6–8]. Высокая частота ассоциации легочных форм туберкулеза и аспергиллеза, схожие клиническая симптоматика и рентгенологическая характеристика затрудняют диагностику вторичного аспергиллеза во фтизиатрической клинике [9, 10]. Сложной и крайне важной клинико-лабораторной задачей остается своевременная верификация инвазивных форм аспергиллеза легких и аспергилломы, развитие которых сопряжено с риском осложнений, в том числе опасных для жизни пациента.

Решающее значение в диагностике легочного аспергиллеза имеют данные лабораторных исследований: выявление *Aspergillus* spp. при посеве диагностического материала (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), тканевые образцы из очагов поражения и др.); обнаружение характерных морфологических элементов гриба в материале методом прямой микроскопии; выявление антигена *Aspergillus* spp. и специфических антител в сыворотке крови иммунологическими методами [9, 11–14].

### **Алгоритм лабораторной диагностики аспергиллеза легких в клинике туберкулеза**

При диагностике микозов органов дыхания у пациентов Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) проводят микологические исследования трех проб мокроты в динамике и материала, полученного при фибробронхоскопии (ФБС) (БАЛ, бронхиальный секрет, бронхиальный смыв, бронхиальный биоптат) [15].

При диагностике и лечении пациентов с деструктивными полостными образованиями в легких на микологическое исследование поступают высокоспецифичные материалы из легочных полостей, полученные при локальном воздействии на полость (пункционный биоптат, смывы, аспираты) [16]. Кроме того, в микологическую лабораторию доставляют образцы легочной ткани и содержимое легочных полостей, полученные в процессе оперативного вмешательства, а также материалы из плевральных полостей (аспираты, экссудаты, мазки). При интерпрета-

ции результатов микологического исследования необходимо учитывать видовую принадлежность выделенного гриба-оппортуниста и характер материала, из которого он был выделен. Наиболее информативны материалы, полученные инвазивными методами: биоптаты и/или резекционный материал, а также различные материалы, взятые при ФБС и др.

При дифференциальной диагностике аспергиллеза легких (положительные культуральные и/или клинические и рентгенологические данные) проводят специальное иммунологическое исследование на наличие в сыворотке крови антигенов *Aspergillus* (тест-наборы латекс-агглютинации Pastorex, Bio-Rad – порог определения галактоманна 15 нг/мл) [17]. Обнаружение в сыворотке крови циркулирующих галактоманновых антигенов – эффективный метод ранней диагностики инвазивного аспергиллеза, однако при интерпретации результатов следует учитывать вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных реакций. Диагностическая значимость положительного результата иммунологического исследования возрастает при повторном выявлении галактоманна и в случае выделения *Aspergillus* spp. при культуральном исследовании [1, 11, 14, 18].

Алгоритм микологического исследования включает прямую микроскопию [15], культивирование диагностического материала на питательных средах, идентификацию выделенных штаммов грибов до рода/вида (предпочтительно) и определение чувствительности к противогрибковым препаратам. Остановимся подробнее на этапах культурального исследования при работе с возбудителями аспергиллеза.

В МНПЦБТ для первичного посева диагностического материала используют стандартную среду Сабуро в сочетании с антибиотиком – хлорамфениколом. Контроль загрязнения воздуха посевного бокса спорами плесневых грибов проводят с помощью экспонирования открытой чашки Петри во время проведения посева с последующей ее инкубацией (30 °С). Посевы инкубируют при двух температурных режимах – 30° и 37 °С. Верхняя температурная граница роста (35, 37, 40, 42, 45 °С) – одна из важных физиологических характеристик выделенного штамма *Aspergillus* spp. По имеющимся в литературе сведениям, подтвержденным собственными данными, клинические штаммы основных возбудителей аспергиллеза легких (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*) способны к быстрому росту и споруляции на питательных средах в температурном диапазоне 35-37 °С, однако для некоторых менее распространенных возбудителей аспергиллеза характерен слабый рост или его отсутствие при 35 °С (*A. glaucus*, *A. restrictus*, *A. sydowii*, *A. versicolor*) [19].

Идентификация выделенных при посеве культур грибов – наиболее трудоемкий и клинически значимый этап микологического исследования. Результаты видовой идентификации имеют значение как для интерпретации результатов лабораторного обследо-

вания больного с подозрением на пневмомикоз, так и для подбора противогрибковых препаратов для проведения специфической терапии. Особого внимания заслуживают случаи обнаружения *A. fumigatus* (наиболее частый возбудитель аспергиллеза легких), *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*; ряда редких возбудителей – *A. nidulans*, *A. restrictus*, *A. sydowii*, *A. versicolor* и случаи неоднократного выделения при посеве гриба *Aspergillus* одного вида. Следует учитывать, что для *A. terreus* и некоторых других видов *Aspergillus* spp. характерна низкая исходная (природная) чувствительность к амфотерицину В [11, 20]. Для ориентировочной оценки чувствительности клинических штаммов *Aspergillus* spp. к противогрибковым препаратам, применяемым при лечении аспергиллеза (амфотерицин В, итраконазол и др.), в МНПЦБТ проводят определение чувствительности *in vitro* дискодиффузионным методом.

Основными дифференцирующими признаками *Aspergillus* spp., используемыми в определителях плесневых грибов, служат: клеточная морфология [строение, цвет, форма, размер конидий (экзогенные споры бесполого размножения), конидиеносцев, конидиальных головок, конидиогенных структур (фиаалиды, метулы), гиф мицелия и др.] и морфология колоний (важный дополнительный признак). Для немногочисленной группы гомоталлических видов *Aspergillus* (*A. flavipes*, *A. glaucus*, *A. hollandicus*, *A. nidulans* и др.) специфично образование *in vitro* клейстотеций (структуры полового размножения), содержащих сумки с аскоспорами (споры полового размножения у аскомицетов) [1, 19, 21, 22].

Микроморфологию культуры плесневого гриба изучают после начала споруляции во влажных неокрашенных препаратах с добавлением воды. Для образования у плесневых грибов характерных споронных структур и окраски в МНПЦБТ используют общепринятую методику субкультивирования на специальных идентификационных средах: агаре Чапека-Докса (стандартная справочная среда для *Aspergillus* spp.) и картофельно-декстрозном агаре [15, 17].

### **Результаты лабораторной диагностики аспергиллеза у больных туберкулезом с полостными образованиями в легких**

В данной публикации обобщены результаты лабораторных исследований у больных туберкулезом с деструктивными полостными образованиями в легких, находившихся на лечении в МНПЦБТ в течение 2004-2008 гг. Нами было обследовано 269 пациентов с различными деструктивными формами туберкулеза легких – кавернозный, фиброзно-кавернозный, туберкулома. Все пациенты получали противотуберкулезную химиотерапию.

*Aspergillus* spp. были обнаружены в диагностическом материале у 66 пациентов (24,5% от числа обследованных). Всего было выделено 12 видов *Aspergillus* spp., из них 31% — штаммы *A. fumigatus*. Часто-

та обнаружения *A. versicolor* составила 15%, *A. niger* – 10%, *A. flavus* – 8%, *A. restrictus* – 8%, *A. terreus* – 6%, *A. flavipes* – 5%, *A. nidulans* – 5%, *A. ustus* – 5%, *A. glaucus* – 3%, *A. sydowii* – 3%, *A. hollandicus* – 1%.

От 116 больных исследован материал из деструктивных полостных образований в легких (каверна, туберкулома, киста, аспергиллома). *Aspergillus* spp. были обнаружены в содержимом легочной полости у 19 больных (16,4%). Наиболее часто (у 12 из 19 пациентов) выделяли *A. fumigatus*. В остальных случаях были обнаружены *A. flavus*, *A. restrictus* (у двух пациентов), *A. niger* (у двух пациентов), *A. terreus*, *A. versicolor*. У 7 больных данной группы (36,8%) *Aspergillus* sp., колонизирующий полость, был выделен также из БАЛ и/или мокроты.

*Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. restrictus*, *A. ustus*, *A. terreus*, *A. versicolor*) были выделены также у ряда больных из содержимого плевральной полости (у 9 из 21 больного данной группы).

Колонизация нижних отделов дыхательных путей *Aspergillus* spp. (результаты исследования мокроты и содержимого бронхов, полученного при ФБС) была выявлена у 17,1% обследованных пациентов.

Определение антигена *Aspergillus* spp. в сыворотке крови было проведено у 27 больных деструктивными формами туберкулеза легких из группы риска развития инвазивного легочного аспергиллеза. Присутствие в крови антигена *Aspergillus* spp. наблюдали у 5 больных; у 4 из них при культуральных исследованиях выявляли *Aspergillus* spp. (содержимое полостного образования, БАЛ).

Таким образом, выделенная по результатам лабораторных исследований группа больных деструктивными формами туберкулеза с риском развития бронхолегочного аспергиллеза составила 24,9% от числа обследованных.

В заключение, приводим пример аспергиллезного поражения санированной полости в легком при фиброзно-кавернозном туберкулезе на фоне комплексной противотуберкулезной терапии с применением антибиотиков широкого спектра действия, с выявлением классической рентгенологической (появление интракавитарной тени) и клинической (высокая лихорадка, кровохарканье) картинами.

Пациентка А., 39 лет, ранее туберкулезом не болела, в ноябре 2005 г. отметила появление кашля с гнойной мокротой, слабость, в дальнейшем – повышение температуры тела до 39 °С. При рентгенологическом обследовании выявили диссеминированное поражение верхних долей обоих легких с распадом. Госпитализирована 02.06.2006 г. в терапевтическое отделение МНПЦБТ. При госпитализации – состояние относительно удовлетворительное, больная пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы в верхних отделах легких. Физикальное исследование органов сердечнососудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем – без особенностей. Рентгенологически в верхних долях обоих легких участки инфильтрации легочной ткани с распадом, очаги с тенденцией к

слиянию, в нижних отделах с обеих сторон многочисленные очаги обсеменения. При ФБС диагностировали инфильтративный туберкулез бронхов верхней доли справа. При посевах мокроты выделили штамм *Mycobacterium tuberculosis*, чувствительный к противотуберкулезным препаратам I и II ряда. Методом иммуноферментного анализа в крови обнаружили антитела к *M. tuberculosis*, методом полимеразной цепной реакции в крови выявили ДНК *M. tuberculosis*. Начата противотуберкулезная терапия комбинацией химиопрепаратов (изониазид, рифампицин, этамбутол, пирразинамид, канамицин) с применением интратрахеальных вливаний (изониазид, диоксидин). На начальном этапе достигнута положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде уменьшения симптомов интоксикации, уменьшения инфильтрации вокруг полостей распада. Однако в сентябре 2006 г. наблюдали отрицательную клиническую динамику в виде повышения температуры тела до 38–39 °С, кровохарканья. Рентгенологически обнаружили появление в одной из полостей (3,0×3,5 см) верхней доли левого легкого дополнительной тени (1,5×1,5 см), предположительно – аспергилломы (Рис. 1, 2).



Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томограмма органов грудной клетки больной А. (до лечения)



Рис. 2. Томограмма левого легкого больной А. (до лечения)

При проведении лабораторной диагностики микоза у больной был выявлен ряд признаков «вероятного» аспергиллеза: присутствие антигена *Aspergillus* в сыворотке крови, выделение *Aspergillus* spp. из БАЛ (*A. flavus*) и мокроты (*A. fumigatus*), обнаружение элементов плесневого гриба в БАЛ и мокроте при прямой микроскопии (гифы септированного мицелия, конидии). Больной был проведен курс лечения итраконазолом (орунгалом) в дозе 400 мг в

сутки в течение 30 дней, с последующим уменьшением симптомов интоксикации, стойким купированием кровохарканья, положительной рентгенологической динамикой в виде уменьшения размеров и заполнения полостей распада. При контрольной ФБС активных специфических изменений не обнаружили, отмечали рубцовые стенозы верхнедолевого бронха и его сегментарных ветвей справа. При контрольном рентгенологическом исследовании выявили значительное рассасывание перифокальной инфильтрации вокруг очагов, их уплотнение, уменьшение полости в верхней доле левого легкого до 1,3 см, ее заполнение (рис. 3).

В результате проведенной противогрибковой терапии удалось добиться эрадикации *Aspergillus* spp. со слизистых оболочек нижних дыхательных путей (отрицательные результаты микологических исследований БАЛ, мокроты).

Больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в противотуберкулезном диспансере по месту жительства.



Рис. 3. Томограмма левого легкого больной А. (контроль после лечения)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов Н.П., Митрофанов В.С., Чернопятова Р.М. Аспергиллезная инфекция; подходы к её диагностике и лечению// Ж. Проблемы медицинской микологии. – 2002. – Т.4, № 1. – С. 4-8.
2. Митрофанов В.С., Чернопятова Р.М. Аспергиллемы легких// Ж. Проблемы медицинской микологии.- 2000.-Т.2, № 4. – С. 13-20.
3. Митрофанов В.С., Свирицевская Е.В. Аспергиллез легких. – СПб.: Изд-во Фолиант, 2005. – 144 с.
4. Latge J-P. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis// Clin. Microbiol. Rev.- 1999.- Vol. 12, №2.- P.310-350.
5. Zmeili O.S., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical update// Q. J. Med.- 2007.- Vol.100.- P.317-334.
6. Regnard J-F, Icard P, Nicolosi M., et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases// Ann. Thorac. Surg. – 2000.- Vol. 69.- P.898-903.
7. Vaideeswar P, Prasad S., Deshpande J.R., Pandit S.P. Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy// J. Postgrad. Med. – 2004.- Vol. 50, №1.- P.21-26.
8. Soubani A.O. and Chandrasekar P.H. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis// Chest.- 2002.- Vol. 121.- P.1988-1999.
9. Дорожкова И.Р. Методы комплексной лабораторной диагностики воспалительных и аллергических грибковых поражений легких. Пособие для врачей. – М., 1997. – 17 с.
10. Свирицевская Е.В., Митрофанов В.С., Шендеров Р.И., Чужова Н.М. Иммуитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор)// Ж. Проблемы медицинской микологии.-2005.-Т.7, № 1.- С. 3-13.
11. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: СПб МАПО, 2004. – 186 с.
12. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Елинов Н.П. и др. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов. – СПб.: СПб МАПО, 2001. – 24 с.
13. Кулько А.Б., Дубровский А.В., Кузьмин Д.Е. Случай аспергиллеза легких, вызванного *Aspergillus terreus*// Проблемы туберкулеза. – 2003. – №12. – С. 30-32.
14. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Изд-во Бином, 2003. – 439 с.
15. Кулько А.Б., Митрохин С.Д. Лабораторная диагностика грибковых инфекций легких у больных туберкулезом// Ж. Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т.7. №3. – С. 25-29.
16. Трусов В.Н. Методы миниинвазивного воздействия в диагностике и лечении заболеваний, связанных с наличием внутрилегочных полостных образований и ограниченных эмпием плевры: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2004. – 25 с.
17. Kulko A., Doroshkova I. Laboratory diagnosis of pulmonary aspergillosis in tuberculosis patients// 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Nice, France. 1-4 April 2006. Abstracts and Posters on CD-ROM. Clinical Microbiology and Infection. <http://www.akm.ch/eccmid2006>.
18. Ascioğlu S., Rex J.H., de Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus// Clin. Infect. Dis. – 2002.- Vol. 34.- P.7-14.
19. Самтон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов. – М.: Изд-во Мир, 2001. – 468 с.
20. Steinbach, W.J., Benjamin, D.K. Jr., Kontoyiannis, D.P., et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases// Clin. Infect.Dis.- 2004.- Vol. 39.- P.192.
21. Елинов Н.П. Краткий микологический словарь. – СПб., 2004. – 176 с.
22. de Hoog G.S., Guarro J., Gene J. and Figueras M.J. Atlas of Clinical Fungi 2d ed. CBS, Utrecht the Netherlands; Universitat Rovira i Virgili Reus, Spain, 2000. – 1126 p.

Поступила в редакцию журнала 25.10.08

Рецензент: В.С.Митрофанов

# ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА ФАГОЦИТОЗ CANDIDA

**Курбанов А.И. (доцент каф.)\*,  
Караев З.О. (зав.каф.)**

Кафедра медицинской микробиологии и  
иммунологии Азербайджанского медицинского  
университета, г. Баку

© Курбанов А.И., Караев З.О., 2008

*Фагоцитоз — один из основных звеньев неспецифической защиты организма, от состояния которого зависит развитие и течение инфекционного процесса. Из факторов, влияющих на активность фагоцитоза, особое место занимают антиоксиданты, нейтрализующие свободные радикалы. В обзоре приведены данные о влиянии природных и синтетических антиоксидантов — аскорбиновой кислоты, токоферола, супероксиддисмутазы, каталазы, N-ацетилцистеина и др. на фагоцитоз Candida spp. Антиоксиданты, в основном, оказывают подавляющее действие на активность фагоцитоза. Проанализированы механизмы действия антиоксидантов на фагоцитоз.*

**Ключевые слова:** антиоксиданты, Candida, фагоцитоз

# THE EFFECT OF ANTIOXIDANTS ON THE PHAGOCYTOSIS CANDIDA

**Kurbanov A.I. (docent of chair),  
Karaev Z.O. (head of chair)**

Department of medical microbiology and immunology  
of Azerbaijan Medical University, Baku

© Kurbanov A.I., Karaev Z.O., 2008

*Phagocytosis is one of the main nonspecific defence factors. Antioxidants, neutralizing free radicals are one of different factors influencing on the activity of phagocytosis. The review presents the influence of the synthetic and natural antioxidants such as ascorbic acid, tocopherols, superoxide dismutase, catalase, N-acetylcysteine and others in Candida phagocytosis. Antioxidants basically have suppressing action at the phagocytosis activity. Mechanisms of action of the antioxidants in phagocytosis have been analyzed.*

**Key words:** antioxidants, Candida, phagocytosis

Фагоцитоз является одним из неспецифических факторов иммунитета, играющих важную роль в защите организма от инфекций. Процесс фагоцитоза обеспечивает уничтожение поглощенных микроорганизмов, а также выполняет иммунологическую функцию. Фагоциты, представляя антигены микроорганизмов Т-клеткам (презентация), имеют большое значение в формировании специфического иммунного ответа против внедряющихся в организм агентов.

Среди факторов, влияющих на фагоцитоз, большое значение имеют антиоксиданты, способные нейтрализовать свободные радикалы [1–4]. Это объясняется тем, что один из микробицидных механизмов фагоцитоза — кислородозависимый, сопровождающийся продукцией свободных кислородных радикалов, которые участвуют в усилении киллерной активности макрофагов, вызванной цитокинами Т-хелперов [5].

Антиоксиданты, нейтрализующие свободные радикалы, все чаще применяют в медицинской практике [1]. Почти все стадии инфекционного процесса: внедрение микроорганизмов в организм, размножение их во внутренних средах организма и определенные ответные реакции защитных механизмов организма сопровождаются свободнорадикальными реакциями. Поэтому целесообразность применения антиоксидантов в лечении инфекционных заболеваний несомненна.

Влияние аскорбиновой кислоты (АК) как антиоксидантного препарата на фагоцитоз описано разными учеными. Из исследований, которые могли бы объяснить механизм действия АК на фагоцитоз, интерес представляет работа R. Anderson [6]. Он изучил влияние АК на миграцию нейтрофилов, на миелопероксидазо-зависимый фагоцитоз *C. albicans* и на трансформацию лимфоцитов митогенами. Авторы наблюдали повышение миграции нейтрофилов и снижение миелопероксидазо-зависимого йодирования *C. albicans* после внутривенной инъекции 1 г аскорбината. Вызывает интерес влияние пероксидазно/Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/галоидной (йодидной) системы на нейтрофилы и лимфоциты, полученные от интактных лиц. В результате установлено, что пероксидазно/Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/галоидная система ингибировала трансформацию нейтрофилов и миграцию лимфоцитов, а аскорбат устранил ингибирующее действие этой системы на нейтрофилы и лимфоциты. Защитная способность АК от окисления, индуцированного миелопероксидазой, показана и в других исследованиях [7, 8]: продукция фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), простагландина Е-2, циклоксигеназы-2 и NO-синтазы значительно снижается при действии некоторых антиоксидантов, особенно — α-токоферола и кверцетина. Исследователи охарактеризовали кверцетин как потенциально сильный противовоспалительный антиоксидант.

Известно, что оксид азота (NO) играет важную роль в кислородзависимой микробицидной актив-

\* Контактная информация: Курбанов Акиф Ирзахан оглы — тел. (0099412) 431-90-77

ности фагоцитов [9]. Вещества, повышающие фагоцитарную активность макрофагов, также усиливают продукцию макрофагами NO [10]. Лечение мышцей аминогуанидином (ингибитор фермента NO-синтазы) вызывает высокую (90%) смертность при системной инфекции *C. albicans* [11]. Продукция NO, стимулированная *C. albicans*, в перитонеальных макрофагах CD40 лиганд-дефицитных мышцей (CD40 L-/-) была значительно ниже, чем у контрольных, что способствовало снижению кандидацидной активности CD40 L-/- макрофагов [12]. В результате реакции, между супероксидным радикалом и NO, образуется активное и токсическое соединение — пероксинитрит (ONOO-) [1, 13]. АК ингибирует образование этого соединения и других нитрозаминов, вступает в реакцию с многочисленными соединениями азота, обезвреживая последних [14].

Известны исследования о влиянии эндогенных антиоксидантов на фагоцитоз. Wang Y. et al. [15] изучили цикл (рецикл) АК в человеческих нейтрофилах. Суть цикла АК заключается в окислении ее до дегидроаскорбиновой кислоты, проникновение внутрь клеток и восстановление заново до АК. Обнаружено, что этот цикл индуцируется грамположительными и грамотрицательными бактериями, а также *C. albicans*. Инкубация с микроорганизмами повышала содержание внутриклеточного аскорбата в 30 раз. Цикл АК характерен только для эукариотных макроорганизмов, не встречается у микроорганизмов, способен защищать нейтрофилы от оксидантов. Окислительно-восстановительный цикл является важным механизмом в защите опухолевых клеток от макрофагов и гранулоцитов. Ингибция синтеза глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы вследствие нарушения синтеза глутатиона в опухолевых клетках усиливает цитотоксичность фагоцитов против них [16].

Влияние антиоксидантов на фагоцитоз *Candida* изучено также и при добавлении их в пищевой рацион, и при недостаточности их в рационе. Недостаток селена сопровождался ослаблением киллинга *C. albicans* мышечными нейтрофилами [17], а также крысиными нейтрофилами и макрофагами [18] *in vitro*. Пищевой рацион с недостатком витамина С не вызывал изменения фагоцитарной способности перитонеальных макрофагов морских свинок, несмотря на то, что эти макрофаги отличались уменьшенными размерами, ослабленной миграцией на поверхности стекла. Добавление витамина С частично восстановило уменьшенную миграцию *in vitro* [19].

При изучении функции макрофагов морских свинок, принимающих разные дозы витамина Е в течение 5 недель, установлено, что малые дозы витамина Е (15–150 мг/кг в день) уменьшают хемотаксис макрофагов, генерацию супероксида, повышают фагоцитарную активность. Большие дозы этого витамина (1500 мг/кг в день) повышают хемотаксис и супероксидную генерацию, уменьшают фагоцитарную актив-

ность [20].

Факты, подтверждающие влияние антиоксидантов на фагоцитоз, именно на уровни кислородзависимого механизма, все больше возрастают. Супероксидная продукция, активированная *C. albicans in vitro*, уменьшает выработку легочного сурфактанта. Разные антиоксиданты – витамин Е, мелатонин, эбселен, особенно — их комбинация (мелатонин и эбселен), дозозависимо угнетают супероксидную продукцию и пероксидное окисление липидов легочного сурфактанта [21]. При участии витамина Е установлено частичное торможение оксидативного метаболизма и функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов, ингибированных доксирубицином (адриамицином) [22].

N-Ацетилцистеин, известный как муколитическое средство, обладает также и антиоксидантным свойством. В концентрациях 16 и 35 ммоль/л этот препарат сильно снижает оксидативный стресс активированных полиморфонуклеарных лейкоцитов, вызванный *C. albicans* и другими стимулянтами [23]. Различные концентрации мелатонина, являющегося антиоксидантом, в разных экспозициях усиливает индекс фагоцитоза *C. albicans* и кандидацидную активность макрофагов, сопровождаясь снижением уровня супероксидного аниона ( $O_2^-$ ) [24].

Не случайно, антиоксидантные ферменты, составляющие собственную антиоксидантную систему микроорганизмов (каталаза, пероксидазы, супероксиддисмутаза и т.п.), ослабляя фагоцитоз, играют определенную роль в защите их от фагоцитов [2, 25]. Так, штаммы *C. albicans*, обладающие максимальной активностью внутриклеточных антиоксидантных ферментов, показывают относительно высокую выживаемость внутри макрофагов при сравнении со штаммами с минимальной активностью этих ферментов. Механизм данного явления однозначно можно объяснить антифагоцитарной активностью каталазы и супероксиддисмутаза (СОД). Так, защищая грибковые клетки от действия кислородных радикалов внутри фагосом, эти ферменты способствуют более длительному выживанию микроорганизмов внутри фагоцитов. Таким образом, установлена определенная роль внутриклеточных каталаз и СОД *C. albicans* в фагоцитозе [26, 27]. В наших исследованиях, посвященных изучению влияния антиоксидантов (АК и эмоксипин) на фагоцитоз микроорганизмов, антиоксиданты оказывали дозозависимое действие на фагоцитоз микроорганизмов. В минимальных концентрациях эти препараты не оказывали значительного влияния на фагоцитоз. Напротив, в относительно высоких концентрациях они угнетали фагоцитарную активность, поглотительную способность макрофагов, а также способность уничтожения микроорганизмов.

Обсуждая возможные механизмы влияния антиоксидантов на фагоцитоз, их можно связать, в первую очередь, с действием на кислородозависимые механизмы. Важный микробоцидный механизм фа-

гоцитоза сопровождается продукцией свободных кислородных радикалов. Нейтрализуя свободные радикалы, антиоксиданты могут подавлять фагоцитоз. Такое действие реализуется при участии антиоксидантов — во время формирования фагосом в полости последних проникают вместе с микроокружением и антиоксиданты. Таким образом, внутри фагосом в процессе нейтрализации свободных радикалов происходит совместное участие антиоксидантных ферментов микроорганизмов и экзогенных антиоксидантов.

Одной из основных проблем, исследуемых современной медициной, является установление взаимосвязи между кислородными радикалами и воспалительным процессом. Регулирование этих двух процессов имеет большое значение в терапевтических целях [1, 28]. В настоящее время установлено, что оксидативные процессы активируют нуклеарный фактор каппа, который управляет работой генов разных цитокинов и хемокинов [25], поэтому под действи-

ем антиоксидантов происходит регрессия иммунодефицитных состояний, связанных с возрастом; повышение продукции интерлейкина-2 и числа общего количества лимфоцитов, включая Т-субпопуляции; усиление иммунного ответа против антигенного стимула; уменьшение пероксидного окисления липидов и синтеза простагландинов [29]. Перечисленные эффекты антиоксидантов широко используют в клинической медицине.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антиоксиданты оказывают модулирующее действие на фагоцитоз, т. е. в некоторых случаях наблюдают повышение, а в некоторых — ослабление фагоцитарной функции. Киллерная (микробоцидная) функция фагоцитов при этом однозначно снижается. Механизм влияния антиоксидантов на фагоцитоз связан, в первую очередь, с действием на кислородозависимые механизмы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gutteridge J.M., Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future // Ann. N-Y Acad. Sci. – 2000. – Vol. 899. – P.136-147.
2. Knight J.A. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2000. – Vol. 30, №2. – P.145-58.
3. Singh U., Jialal I. Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol // Ann. N-Y Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1031. – P.195-203.
4. Agarwal R., Tripathi A.K., Chakrabarty A.K. Effect of ascorbic acid on stimulatory status of activated mouse peritoneal phagocytes // Indian J. Exp. Biol. – 2003. – Vol. 41, №4. – P.290-5.
5. Coste A., Linas M.D., Cassaing S., et al. A sub-inhibitory concentration of amphotericin B enhances candidastatic activity of interferon-gamma- and interleukin-13-treated murine peritoneal macrophages // J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – Vol. 49, №5. – P.731-740.
6. Anderson R. Ascorbate-mediated stimulation of neutrophil motility and lymphocyte transformation by inhibition of the peroxidase/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/haloide system in vitro and in vivo // Am. J. Clin. Nutr. — 1981.- Vol. 34, №9. – P.1906-1911.
7. Jung W.J., Sung M.K. Effects of major dietary antioxidants on inflammatory markers of RAW 264.7 macrophages // Biofactors. – 2004. – Vol. 21, №1-4. – P.113-117.
8. Rosenbaum J.T., Howes E.L., English D. Ascorbate in aqueous humor protects against myeloperoxidase-induced oxidation // Am. J. Pathol. — 1985. – Vol. 120, №2.– P.244-247.
9. Arroyo P.L., Hatch-Pigott V., Mower H.F., Cooney R.V. Mutagenicity of nitric oxide and its inhibition by antioxidants // Mutat Res. – 1992. – Vol. 281, №3. –P.193-202.
10. Davicino R., Mattar A., Casali Y., et al. Activation and apoptosis of mouse peritoneal macrophages by extracts of *Larrea divaricata* Cav. (jarilla) // Int. Immunopharmacol. – 2006. — Vol. 6, №13-14. – P.2047-2056.
11. Diez-Orejas R., Molero G., Moro M.A., et al. Two different NO-dependent mechanisms account for the low virulence of a non-mycelial morphological mutant of *Candida albicans* // Med. Microbiol. Immunol. – 2001. – Vol. 189, №3. – P.153-160.
12. Netea M.G., Meer J.W., Verschueren I., Kullberg B.J. CD40/CD40 ligand interactions in the host defense against disseminated *Candida albicans* infection: the role of macrophage-derived nitric oxide // Eur. J. Immunol. – 2002. – Vol. 32, №5. –P.1455-1463.
13. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress // Am. J. Med.- 2000. – Vol. 109, №1. –P.33-44.
14. Tannenbaum S.R., Wishnok J.S., Leaf C.D. Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid // Am. J. Clin. Nutr. – 1991. – Vol. 53, №1. – P.247-250.
15. Wang Y., Russo T.A., Kwon O., et al. Ascorbate recycling in human neutrophils: induction by bacteria // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94, №25. — P.13816-13819.
16. Nathan C.F. Secretion of oxygen intermediates: role in effector functions of activated macrophages // Fed. Proc. – 1982. – Vol. 41, №6. – P.2206-2211.
17. Boyne R., Arthur J.R. The response of selenium-deficient mice to *Candida albicans* infection// Nutr. – 1986. – Vol. 116, №5. – P.816-822.
18. Boyne R., Arthur J.R., Wilson A.B. An in vivo and in vitro study of selenium deficiency and infection in rats // Comp. Pathol. – 1986. – Vol. 96, №4. — P.379-386.
19. Ganguly R., Durieux M.E., Waldman R.H. Macrophage function in vitamin C-deficient guinea pigs // Am. J. Clin. Nutr. – 1976. – Vol. 29, №7. – P.762-765.
20. De la Fuente M., Carazo M., Correa R., Del Rio M. Changes in macrophage and lymphocyte function in guinea-pigs after different amounts of vitamin E ingestion // Br. J. Nutr. – 2000. – Vol. 84, №1. – P. 25-29.
21. Bouhafis R.K., Jarstrand C. Effects of antioxidants on surfactant peroxidation by stimulated human polymorphonuclear leukocytes // Free Radic. Res. – 2002. – Vol. 36, №7. – P.727-734.

22. Pickering L.K., Cleary T.G., Kletzel M., et al. Modulation of polymorphonuclear leukocyte function by doxorubicin (Adriamycin) and alpha tocopherol (vitamin E) // J. Clin. Lab. Immunol. – 1983. – Vol. 11, №2. – P.95-100.
23. Allegra L., Dal Sasso M., Bovio C., et al. Human neutrophil oxidative bursts and their in vitro modulation by different N-acetylcysteine concentrations // Arzneimittelforschung. – 2002. – Vol. 52, №9. – P.669-676.
24. Terrón M.P., Cubero J., Barriga C., et al. Phagocytosis of *Candida albicans* and superoxide anion Levels in ring dove (*Streptopelia risoria*) heterophils: effect of melatonin // J. Neuroendocrinol. – 2003. – Vol. 15, №12. – P.1111-1115.
25. Fridovich I. Superoxide anion radical (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), superoxide dismutases, and related matters // JBC Online. — 1997. – Vol. 272, №30. – P.18515-18517.
26. Курбанов А.И. Внутриклеточные антиоксидантные ферменты *Candida albicans* при фагоцитозе макрофагами // Ж. Проблемы медицинской микологии. – 2005.- Т.7, №2. — С.105-106.
27. Курбанов А.И., Караев З.О. Роль каталазы и супероксиддисмутазы микроорганизмов при их фагоцитозе макрофагальными клетками // Биомедицина. – 2005. — №3. — С. 44-45.
28. Ginsburg I. Could synergistic interactions among reactive oxygen species, proteinases, membrane-perforating enzymes, hydrolases, microbial hemolysins and cytokines be the main cause of tissue damage in infectious and inflammatory conditions? // Med Hypotheses. – 1998. – Vol. 51, №4. — P.337-346.
29. Hakim J. Reactive oxygen species and inflammation // C. R. Seances. Soc. Biol. Fil. – 1993. – Vol. 187, №3. – P.286-295.

Поступила в редакцию журнала 15.09.08

Рецензент: Г.А.Бабенко





# ОСНОВНЫЕ ИТОГИ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КОЛЛЕКТИВА СОТРУДНИКОВ НИИ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ ИМ.П.Н.КАШКИНА СПб МАПО ЗА ПОСЛЕДНИХ 10 ЛЕТ (1998–2008 ГГ.)\*

**Елинов Н.П. (зам.директора по научной работе)\*\***

НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Елинов Н.П., 2008

## THE FUNDAMENTAL RESULTS OF SCIENTIFIC-PRACTICAL ACTIVITIES OF THE COLLABORATORS OF KASHKIN RESEARCH INSTITUTE OF MEDICAL MYCOLOGY, SEI APE SPB MAPE FOR 10 LAST YEARS (1998–2008)

**Yelinov N.P. (the deputy director for research programs)**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Yelinov N.P., 2008

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СПб МАПО создан 27.03.1998 г. на базе бывшего Всесоюзного центра по глубоким микозам и микогенной аллергии.

В структуре института имеются:

- приемный покой;
- специализированная микологическая клиника на 90 коек;
- 4 научно-исследовательские лаборатории (НИЛ);
- КДО (поликлиника);
- консультативно-диагностическая лаборатория и лаборатория «Российская коллекция патогенных грибов».

НИИ медицинской микологии служит также базой для трех кафедр СПб МАПО: лабораторной микологии и патоморфологии микозов, клинической микологии, аллергологии и иммунологии; дермато-венерологии.

### ОСНОВНЫЕ ИТОГИ РАБОТЫ ПО ГОДАМ

В 1998 году проведена организационная работа в связи с созданием института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина при СПб МАПО, при этом было:

- разработано Положение об институте;
- создана документация (должностные инструкции, специальная и др.);
- проведены минимальные ремонтно-косметические работы;
- проработан вопрос о создании первого в России профессионального журнала «Проблемы медицинской микологии» (создании редакции, научно-редакционного совета, подготовлены материалы к изданию 1-го номера и решена проблема финансирования);
- проведены первые Кашкинские чтения по проблеме «Медицинская микология».

В 1999 г. НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина осуществлял:

- издание ежеквартального журнала «Проблемы медицинской микологии» — выпущено 4 номера (том 1-й);
- проведение вторых Кашкинских чтений по теме «Лекарственная терапия микозов»;
- подготовку документации для регистрации журнала в Комитет по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций; регистрацию журнала 20.12.1999 г. (регистрационный №77-1396);
- проработку вопросов, связанных с лицензированием института и возможности подготовки и переподготовки сертифицированных медицинских микологов;
- согласование и утверждение Положения о НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина СПб

\* Доложено на торжественном заседании Ученого Совета НИИ медицинской микологии 14 октября 2008 г., в связи с 80-летием со дня рождения автора.

\*\* Контактная информация: Елинов Николай Петрович, тел. (812) 510-62-40

МАПО в ректорате академии 18.01.1999 г.

Итоги 2000 года заключались в:

- проведении III Кашкинских чтений по теме «Микозы и микоаллергозы»;
- издании 2-го тома журнала «Проблемы медицинской микологии» (4 номера);
- продолжении НИР по ранее запланированной теме «Патогенетические особенности микотических инфекций в сочетании с бактериальными и протозойными заболеваниями (этиология, клиника, диагностика, лечение, экспериментальные исследования)»;
- обнаружении и доказательстве штаммовых различий среди Российских изолятов криптококков по морфо-физиологическим и ультраструктурным характеристикам;
- изучении корреляции обнаружения *Candida albicans* в ротовой полости и состояния местной иммунореактивности в патогенезе непереносимости стоматологических конструкционных материалов.

В 2001 году в НИИ медицинской микологии:

- проведены IV Кашкинские чтения по теме: «Общие вопросы медицинской микологии и обсуждение стандартов диагностики и лечения микозов»;
- выпущен 3-й том журнала «Проблемы медицинской микологии»;
- продолжены НИР по теме «Патогенетические особенности микотических инфекций в сочетании с бактериальными и протозойными заболеваниями (этиология, клиника, диагностика, лечение, экспериментальные исследования)»;
- изучено влияние ингаляционной кортикостероидной терапии на особенности состояния общего и местного ответа у детей с бронхиальной астмой.
- созданы ИФА-диагностические системы для выявления IgG-антител к грибам родов *Candida* и *Aspergillus* на основе антигенов, экстрагированных из грибных клеток.

2002 год был ознаменован:

- проведением V Кашкинских чтений по теме: «Микозы и микоаллергозы»;
- выпуском 4-го тома журнала «Проблемы медицинской микологии»;
- продолжением НИР по ранее запланированной теме «Патогенетические особенности микотических инфекций в сочетании с бактериальными и протозойными заболеваниями (этиология, клиника, диагностика, лечение, экспериментальные исследования)»;
- а также впервые полнообъемно изучены особенности биологии развития и доказаны факторы агрессии и/или патогенности (вирулентности) у возбудителя криптококкоза; установлено, что цитоморфологический метод изуче-

ния окрашенных мазков необходимо использовать во всех случаях на первом этапе диагностического поиска инфекций, передающихся половым путем.

Итоги 2003 года заключались в:

- проведении VI Кашкинских чтений по теме: «Микозы, микоаллергозы и микотоксикозы»;
- издании 5-го тома журнала «Проблемы медицинской микологии»;
- продолжении НИР по ранее запланированной теме «Патогенетические особенности микотических инфекций в сочетании с бактериальными и протозойными заболеваниями (этиология, клиника, диагностика, лечение, экспериментальные исследования)»;
- впервые установлен факт формирования признаков иммунного старения у людей в возрасте 45–60 лет, а не только у лиц, признаваемых пожилыми (старше 60 лет); сделан вывод, что для пациентов указанной возрастной группы необходима иммунореабилитация с целью снижения возрастной заболеваемости, в том числе – микозами;
- сравнительно изучены сорбционные свойства планшет от различных производителей (из СПб — «Медполимер», из Москвы — «Биомедикал», из Финляндии — «Labsystem»); наилучшими показателями по «посадке» антигенов из *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* обладали полистирольные планшеты «Биомедикал» и «Labsystem».

В 2004 году были:

- проведены VII Кашкинские чтения по теме: «Микозы и микоаллергозы».
- издан 6-й том журнала «Проблемы медицинской микологии».
- приказом ректора СПб МАПО №92 от 12.04.04 г. утвержден список Ученого Совета НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.
- Приказом МЗ РФ №19 от 28.01.04 г. создана Российская коллекция патогенных грибов Минздрава России.
- Приказом МЗ РФ №20 от 28.01.04 г. создан научно-методический микологический центр МЗ РФ на базе НИИ мед. микологии им. Кашкина СПб МАПО.
- Продолжали НИР по теме «Патогенетические особенности микотических инфекций в сочетании с бактериальными и протозойными заболеваниями (этиология, клиника, диагностика, лечение, экспериментальные исследования)».
- Определены вирулентность и факторы агрессии у 33 штаммов криптококков, изолированных в России; при этом выявлены различия между штаммами. Подтверждено, что криптококковый внеклеточный экзогликан не является фактором патогенности при криптококкозе.

- Установлено, что *Candida albicans* не играет роли в патогенезе НСКМ (непереносимость стоматологических конструкционных материалов), в формировании которой играет роль сенсibilизация к СКМ, не опосредованная реакцией гиперчувствительности немедленного типа.

В 2005 г. НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина были выполнены следующие научно-практические работы:

- проведены VIII Кашкинские чтения по теме: «Микозы и микоаллергозы»;
- издан 7-й том журнала «Проблемы медицинской микологии»;
- продолжена НИР по ранее запланированной теме «Патогенетические особенности микотических инфекций в сочетании с бактериальными и протозойными заболеваниями (этиология, клиника, диагностика, лечение, экспериментальные исследования)»;
- впервые с помощью методов электронной микроскопии изучена ультраструктура патогенных штаммов *Aspergillus niger* и *A. fumigatus*, предложена модель биологии их развития;
- подготовлена заявка на открытие вируса в клетках гриба, патогенного для человека — *Fusarium javanicum* var. *radicicola*.

Итоги 2006 года:

- проведены IX Кашкинские чтения по теме: «Микозы и микоаллергозы»;
- издан 8-й том журнала «Проблемы медицинской микологии»;
- начата работа по выполнению НИР, запланированной на 2006–2010 гг., по теме: «Медицински значимые грибы в клинической и лабораторной практике»;
- впервые выявлен и получен вирус патогенного гриба *Fusarium javanicum* var. *radicicola*;
- исследованы 115 образцов патологического материала от 83 ВИЧ-инфицированных пациентов на наличие *Cryptococcus neoformans*;
- определена чувствительность к флуконазолу около 600 культур – изолятов из рода *Candida* и около 300 штаммов *Trichophyton rubrum* к итраконазолу и тербинафину;
- начата разработка и создание методических рекомендаций по диагностике и лечению микозов;
- продолжены исследования в области микозологии и микозэпидемиологии.

Итоги 2007 г. следующие:

- проведены X Кашкинские чтения по теме: «Микозы и микоаллергозы» согласно приказа МЗ РФ №274 от 18.04.07 г.;
- выпуск 9-го тома журнала «Проблемы медицинской микологии» (4 номера);

- продолжена работа по выполнению НИР, запланированной на 2006-2010 гг., по теме: «Медицински значимые грибы в клинической и лабораторной практике»;
- была проведена встреча с делегацией МЗ Китайской Народной Республики в рамках Года Китая в России;
- получен ДИПЛОМ на ОТКРЫТИЕ ВИРУСА в клетках гриба, патогенного для человека — *Fusarium javanicum* var. *radicicola*;
- продолжена работа по созданию референтных чувствительных и резистентных к антимикотикам штаммов микромицетов, по сравнительному изучению и стандартизации питательных сред и методов диагностики микозов в целях большей объективности оценок получаемых результатов в экспериментах *in vitro* и их возможной и допустимой экстраполяции в клиническую практику;
- проведена большая подготовительная работа по созданию Российской терминологической комиссии по патогенным и условно-патогенным грибам.

В 2008 г. сотрудниками НИИ медицинской микологии:

- проведены XI Кашкинские чтения по теме: «Микозы и микоаллергозы. Микобиодеструкторы и госпитальные инфекции»;
- согласован и утверждён состав Российской номенклатурной комиссии по патогенным и условно-патогенным грибам при научно-методическом микологическом центре Минздравоохранения на базе НИИ медицинской микологии СПб МАПО, определены её задачи на ближайшие годы;
- издано 3 номера 10-го тома журнала «Проблемы медицинской микологии», готовится к выпуску №4;
- проведены НИР в рамках запланированной темы на 2006–2010 гг.;
- продолжены молекулярно-биологические исследования, включая использование метода ПЦР с грибами-патогенами;
- продолжено международное сотрудничество по изучению противогрибковой активности и безопасности новых антимикотиков для пациентов;
- завершено оформление всей необходимой документации в соответствии с требованиями ВАК России (постановление ВАК №45.1-132 от 14.10.2008 г.) и получено разрешение на включение журнала «Проблемы медицинской микологии» в число изданий, в которых рекомендовано публиковать статьи диссертантов на соискание ученых степеней кандидатов и докторов медицинских наук и кандидатов биологических наук.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАБОТЫ

### Организационная работа:

- Дооснащение НИЛ современным оборудованием, имея в виду немногочисленность лабораторий и значимость труда сотрудников в них для института и СПб МАПО в целом; время не ждёт, а *бесцельная трата* времени равна *воровству, за которое наказывают!*
- Насущно необходимо решить в ближайшее время, на уровне Минздравсоцразвития, «Проблему» включения висцеральных микозов в формы учёта глубоких (нередко – смертельно опасных) инвазивных микозов; без этого нет учёта важнейших групп инфекционных заболеваний и, следовательно, нет достаточно квалифицированной помощи страждущим больным на огромных пространствах России; без этого нет полнообъёмной и полноценной подготовки и переподготовки медицинских микологов (лабораторных и клинических).
- Завершить подготовку всей необходимой документации в соответствии с требованиями Кодекса Ботанической Номенклатуры для обеспечения полнокровной работы Российской комиссии по номенклатуре патогенных и условно-патогенных грибов.

### Научно-образовательная (педагогическая) работа:

- Подготовка к изданию атласа медицински значимых грибов и грибов – контаминантов.
- Написание и издание учебных, учебно-методических материалов и пособий по разным группам микромицетов – патогенов и условных патогенов (согласно взятым обязательствам).

### Научно-практическая работа:

- В процессе последующего выполнения плановой темы НИР разработать и внедрить методы определения экзотоксинов, продуцируемых токсинобразующими микромицетами-патогенами и условными патогенами.
- Внедрить различные варианты ПЦР для таксономических и эпидемиологических исследований:
  - RFLP-полиморфизм длины рестрикционных фрагментов.
  - RAPD-случайные амплифицированные полиморфные ДНК-фрагменты; DNA- и PCR-fingerprinting = ДНК- и ПЦР-отпечатков).
  - Расширение исследований в области ассоциативных взаимоотношений микроорганизмов в средах их совместного обитания.
  - Полисахариды грибов в качестве детекторов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.
  - Продолжение исследований грибов-биодеструкторов и потенциальных возбудителей нозокомиальных инфекций.
  - Завершение исследований по отбору чувствительных и резистентных штаммов микромицетов в качестве референтных; и др.



## 7-Я МЕЖДУНАРОД- НАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КРИПТОКОККУ И КРИПТОКОККОЗУ (11-14 СЕНТЯБРЯ 2008 Г.)

**Васильева Н.В. (директор),  
Богомолова Т.С. (зав.лаб.)\***

НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГОУ  
ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия  
© Васильева Н.В., Богомолова Т.С., 2008

## 7<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON CRYPTOCOCCUS AND CRYPTOCOCCOSIS (11-14 SEPTEMBER, 2008)

**Vasilyeva N.V. (director), Bogomolova T.S.  
(chief of laboratory)**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology, SEI APE  
SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia  
© Vasilyeva N.V., Bogomolova T.S., 2008

С 11 по 14 сентября 2008 г. в Нагасаки (Япония) состоялась 7-ая Международная конференция, посвященная криптококку и криптококкозу. В конференции приняли участие около 200 ученых из многих стран мира, в том числе ведущие специалисты в области медицинской микологии: Джун Квон-Чунг, Джон Беннетт, Джон Перфект, Стюарт Левитц, Томас Козел (США), Виланд Мейер, Тая Соррелл (Австралия), Франсуаза Дромер (Франция), Тюн Бекут (Нидерланды) и др.

Были проведены 13 симпозиумов и 5 семинаров, на которых обсуждали современное состояние проблемы криптококкоза в мире, и были представлены новые данные в изучении биологических свойств возбудителя, механизмов патогенеза заболевания, рациональных схем лечения.

На открытии конференции с докладом выступил Д. Перфект (Медицинский центр Дюкского университета, штат Северная Каролина, США), который подчеркнул, что *Cryptococcus neoformans* остается загадочным меняющимся микроорганизмом, в биологии которого все еще много непознанного.

Ряд докладов был посвящен эпидемиологии

криптококкоза в различных регионах мира. Во многих странах отмечается рост заболеваемости криптококкозом, причем все чаще заболевают иммунокомпетентные люди.

Так, в Китае среди 2196 больных криптококкозом, в период с 1985 по 2007 гг., 14,7% не имели какой-либо фоновой патологии. В Японии криптококкоз – это третий по частоте инвазивный микоз по данным аутопсий. В Европе часто встречаются штаммы *C. neoformans* серотипа D, а также высока доля гибридов AD и отмечены случаи необычных гибридов между *C. neoformans* и *Cryptococcus gattii*.

У. Мейер в докладе, посвященном глобальной молекулярной эпидемиологии криптококкоза, подчеркнул, что растет не только частота криптококкоза, но и идет распространение по земному шару высоковирулентных генотипов *C. gattii*, способных поражать здоровых людей.

Д. Беннетт в своем докладе осветил нерешенные вопросы лечения больных криптококкозом. В частности, не были проведены исследования, доказывающие, что добавление флуцитозина улучшает результаты лечения больных в ходе первоначальной терапии амфотерицином В. Остается неясной роль итраконазола и вориконазола как альтернативы флуконазолу. Рекомендации по лечению отека мозга неточны и основаны на неадекватной информации. У больных СПИД необходимо определять время начала антиретровирусной терапии, чтобы минимизировать синдром иммунной реконституции и увеличить до максимума клиническое улучшение.

Ряд докладов был посвящен изучению факторов вирулентности *C. neoformans* на молекулярно-генетическом уровне. Так, Беттина Фриз (США) рассказала о фенотипическом переключении *C. neoformans* от гладкого исходного к гипервирулентному слизистому варианту. Гипервирулентность является результатом неэффективного провоспалительного иммунного ответа, который определяется макрофагами, Th-17-клетками и низким уровнем IL-10. Автор сообщила о новом классе генов, которые кодируют переход к гипервирулентному состоянию у слизистого варианта *C. neoformans*.

Оживленные дискуссии возникали между участниками конференции не только во время симпозиумов, но и в период постерных сессий, где было представлено большое количество стендовых докладов, в том числе 2 постера из России (Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Босак И.А., Выборнова И.В. «Вирулентность для мышей и чувствительность к флуконазолу клинических изолятов *Cryptococcus neoformans*.»; Васильева Н.В., Степанова А.А., Синицкая И.А. «Электронно-микроскопическое изучение клеточной стенки и полисахаридной капсулы у зрелых клеток *Cryptococcus neoformans*»).

Во время конференции участники обменивались мнениями по проблеме криптококкоза, завязывали новые научные контакты.

\* Контактная информация: Богомолова Татьяна Сергеевна  
Тел.: (812) 510-62-40

## ИЗВЕСТНЫЕ МИКОЛОГИ – УЧАСТНИКИ КОНГРЕССА



Д-р Д. Перфект (Медицинский центр Дьюкского университета, США)



Д-р Д. Квон-Чунг (Секция молекулярной микологии, Национальные институты здравоохранения, США)  
Д-р Н.В. Васильева, Д-р Т.С. Богомолова (НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Россия)



Д-р Д. Беннетт (Национальные институты здравоохранения, Секция клинической микологии, США)



Д-р Рейко Икеда (Отдел микробиологии Мейджи фармацевтического университета, Япония)



Д-р Ф. Дромер (Национальный референтный центр по микозам и антимикотикам, институт Пастера, Франция)



Д-р С.М. Левитц (Медицинский факультет Массачусетского Университета, США)



Д-р М-А. Вивиани (Лаборатория медицинской микологии Миланского университета, Италия)



Д-р И. Полачек (Университет Хебрю, Вице-президент Израильского общества медицинской микологии, Израиль)

# КОНГРЕССЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

## FOCUS 19 ON FUNGAL INFECTIONS SANIBEL HARBOUR FORT MYERS, FLORIDA MARCH 4-6, 2009

Discounted Registration Deadline: January 7, 2009  
Abstract Submission Deadline: January 22, 2009  
Abstract Notifications Mailed: February 11, 2009  
Abstract Presenter Registration Deadline: February 18, 2009  
Regular Registration Deadline: February 25, 2009

### Corporate support

Several options are available to companies interested in supporting this conference. For more information, please contact Imedex at +1 (770) 751 7332, or by email at: [cme@imedex.com](mailto:cme@imedex.com)

### Conference organizer

4325 Alexander Drive  
Alpharetta, Georgia  
30022-3740 USA  
Tel.: + 1 (770)751 7332  
Fax: +1(770)751 7334  
E-mail: [meetings@imedex.com](mailto:meetings@imedex.com)  
[www.imedex.com](http://www.imedex.com)

\*\*\*

## 19<sup>TH</sup> ECCMID EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES HELSINKI 16-19 MAY, 2009

### Call for Papers

Deadline for submission of abstracts (on-line): 7 January 2009

### Preliminary Programme

The Preliminary Programme will be available in September 2008 and will include information on abstract submission, registration and hotel reservation. Please return the attached card to receive the Preliminary Programme.

### Administrative Secretariat

19th ECCMID 2009  
c/o AKM Congress Service  
P.O. Box  
CH-4005 Basel, Switzerland  
Phone +41 61 686 77 11  
Fax +41 61 686 77 88  
[info@akm.ch](mailto:info@akm.ch)  
[www.escmid.org/eccmid2009](http://www.escmid.org/eccmid2009)

### Scientific Secretariat

19th ECCMID 2009  
c/o ESCMID Executive Office  
P.O. Box  
CH-4005 Basel, Switzerland  
Phone +41 6168677 99  
Fax +41 61 686 77 98  
[eccmid@escmid.org](mailto:eccmid@escmid.org)

\*\*\*

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОЙ  
МИКОЛОГИИ  
(XII КАШКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ)  
17-18 ИЮНЯ 2009  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ**

Адрес для связи: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28  
НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО

Тел.: (812) 510-62-40

Факс: (812) 510-62-77

E-mail: mycoconference@peterlink.ru

Заявку на участие в конференции присылать до 01 мая 2009 г.

Тезисы докладов присылать не позднее 15 мая 2009 г.

**SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE ON MEDICAL MYCOLOGY  
(XII KASHKIN READINGS)  
JUNE 17-18, 2009  
SAINT PETERSBURG, RUSSIA**

The contact address: 194291, Russia, Saint Petersburg, Santiago-de-Cuba str., 1/28  
Kashkin Research Institute of Medical Mycology, SPb MAPE

Tel.: (812) 510-62-40

Fax: (812) 510-62-77

E-mail: mycoconfercnce@peterlink.ru

Deadline to send abstract: May 15, 2009

\*\*\*

**4TH TRENDS IN MEDICAL MYCOLOGY  
18-21 OCTOBER 2009  
WWW.TIMM2009.ORG**

Congress secretariat

Congress Care

P.O. Box 440

5201 AK's-Hertogenbosch

The Netherlands

Tel +31-73-690-1415

Fax +31-73- 690-1417

info@congresscare.com

www.congresscare.com

The deadline for abstract submission is 1 June 2009

\*\*\*

**20<sup>TH</sup> ECCMID  
EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES  
VIENNA, AUSTRIA 10-13 APRIL, 2010**

**Call for Papers**

Deadline for submission of abstracts: 19 November 2009

**Preliminary Programme**

The Preliminary Programme will be available in September 2009 and will include information on abstract submission, registration and hotel reservation. Please return the attached card to receive the Preliminary Programme.



**Administrative Secretariat**

20th ECCMID 2010  
 c/o AKM Congress Service  
 Association House  
 Freiestrasse 90  
 4002 Basel, Switzerland  
 Phone +41 61 686 77 11  
 Fax +41 61 686 77 88  
 E-mail: info@akm.ch  
 www.escmid.org/eccmid2010

**Scientific Secretariat**

20th ECCMID 2010  
 c/o ESCMID Executive Office  
 Association House  
 Freiestrasse 90  
 4002 Basel, Switzerland  
 Phone +41 61 686 77 99  
 Fax +41 61 686 77 98  
 E-mail: eccmid@escmid.org

\*\*\*

## **9<sup>TH</sup> INTERNATIONAL MYCOLOGICAL CONGRESS (IMC9)**

### **1-6 AUGUST 2010, EDINBURGH, SCOTLAND**

The UK, including Scotland, has a long tradition of being at the forefront of international mycology. The BMS is the largest mycological society in the world and promotes mycology in all of its aspects. It also has an international membership representing virtually every country in which mycology is studied. The BMS will provide the local Organizing Committee for the Congress and bring to bear its immense experience in organizing and hosting international mycological meetings. As a primary sponsor of the Congress, it has already agreed to provide £100,000 to support the meeting. The BMS will also put considerable effort into obtaining further financial sponsorship to support speakers, provide travel bursaries, and keep registration costs low.

Besides the BMS, other Societies and Organizations have also agreed to contribute and support IMC9. These include the British Lichen Society, British Society for Medical Mycology, British Society for Plant Pathology, European Mycological Association, Society for Applied Microbiology, Society for General Microbiology, the Royal Botanic Gardens at Edinburgh, and the Royal Botanic Gardens at Kew.

Mycology has never been as important as it is today and this is undoubtedly the most exciting time to be studying the subject. The International Mycological Congress represents the most important forum to provide an up-to-date perspective of mycology in all its guises. The BMS will make sure that IMC9 contains a Scientific Programme which is tremendously stimulating, inspiring and balanced across the enormously diverse subject spectrum of mycology.

The Nobel Prize laureate and Honorary Member of the BMS, Sir Paul Nurse FRS, has provisionally agreed to give the opening lecture.

Edinburgh has everything to ensure a successful conference. The Edinburgh International Conference Centre will provide an outstanding venue for IMC9 with excellent facilities for up to 2,700 delegates. A wide range of accommodation from student halls of residence to all classes of hotels will be available to suit every budget, and this will be centrally bookable online. The opening reception would be held in the historic castle with its dramatic setting in the centre of the city

Edinburgh is easily accessible with direct flights from many European cities and from the USA and Canada.

Edinburgh is widely regarded as one of the most outstanding tourist meccas in the world. The date for the conference will be the week before the Edinburgh Festival, which is the biggest arts festival on the planet. It will also coincide with the Jazz and Blues Festival. Numerous social and scientific activities before, during and after the meeting will also be available for delegates and their families, including tours around Edinburgh and Scotland, golf, fishing, field trips to major sites of international scientific interest, visits to research institutes, specialist workshops, field meetings and whisky tasting.

Professor Nick D. Read  
 Chair of the IMC9 Organizing Committee  
 University of Edinburgh  
 nick@imc9.info

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»

Журнал «Проблемы медицинской микологии» нацелен на публикацию оригинальных, ранее не опубликованных в других изданиях в России или за рубежом, статей, научных обзоров, дискуссий, рецензий на книги, методических разработок, хроники и информации. Предварительные сообщения не принимаются. Статьи необходимо сопровождать направлением от учреждения (-й), в котором (-ых) выполнена работа.

Каждый автор может представить не более 2-х статей в один номер журнала.

Статьи представляются на русском языке с обязательным расширенным резюме на английском языке объемом не более 20 строк. Можно представлять статьи на английском языке с рефератом на русском языке в объеме до 20 строк.

Статьи представляются в редакцию на дискетах, подготовленными в текстовом редакторе Win Word, с распечаткой текста на бумаге в 2-х экземплярах. Статьи должны быть напечатаны шрифтом № 12 через 1,5 интервала с полями по 2,5 см слева и справа, по 3 см сверху и снизу. Все страницы должны быть пронумерованы.

Размер рукописей не должен превышать 12 машинописных страниц, включая рисунки, таблицы, фотографии и подписи к ним, список цитированной литературы, представляемые на отдельных листах. Количество иллюстраций не должно превышать двух страниц при их плотном размещении друг к другу.

Рукопись статьи подписывается автором (соавторами), на отдельной странице написать ф.и.о. одного из авторов-адресата, его должность, адрес и номер телефона.

## Правила оформления статей:

Сначала пишется название статьи заглавными буквами (шрифт 12 - жирный). Затем через 2 интервала указываются фамилии авторов и инициалы (шрифт 12 - жирный). Далее через 2 интервала пишется название учреждения, в котором выполнена работа. Затем через 2 интервала печатать резюме на русском языке (без написания слова «резюме»). Через 2 интервала указать до 7 ключевых слов. Затем через 2 интервала (шрифт - 12) пишется заголовок на английском языке, фамилии и инициалы автора (-ов), резюме (без написания слов «abstract, summary») и ключевые слова (не более 7).

Затем через 3 интервала и с красной строки пе-

чатать текст статьи в следующем порядке: краткое введение, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, цитированная литература.

Латинские названия грибов необходимо писать курсивом; если в заголовке названы род и вид гриба, то после него следует указывать автора, впервые писавшего вид (например, *Aspergillus fumigatus* Fres.); в тексте такая форма уже не повторяется и при повторном упоминании гриба название рода сокращают до первой буквы (например, при первом написании в тексте *Aspergillus fumigatus*, при повторениях - *A. fumigatus*).

Автор (-ы) вида должен (-ны) быть указан (-ы) не только в заголовке к статье, но и при первом упоминании в тексте (если нет этого в заголовке) и в возможном списке видов. В подписях к рисункам и в надписях к таблицам полные названия рода и вида приводятся один раз.

Названия учреждений при первом упоминании в тексте даются полностью, и сразу же в скобках приводят их принятые сокращения, которыми пользуются в последующем тексте статьи, например, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (ГОУ ДПО СПб МАПО), Московская государственная медицинская академия им. И.М. Сеченова (ММА им. Сеченова) и т.д.

Четко писать и различать О, о, и 0 (нуль), 1 и I (единицу и заглавную латинскую I), I и J, q и g, заглавные буквы О по-русски и Q по-английски. Подстрочные примечания должны иметь сквозную нумерацию по всей статье. Содержание таблиц не должно дублировать текст. Таблицы должны иметь порядковые номера, если их больше одной. Текст таблиц печатать через 2 интервала.

Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и т.д.), названия лекарственных средств - Государственной Фармакопее, единицы физических величин - международной системе единиц (СИ).

В тексте при ссылке на работу иностранных авторов их фамилии приводятся в русском написании и рядом в скобках - в оригинальном написании с указанием года опубликования работы, например: «Штайб (Staub, 1992) наблюдал...». Ссылки на работы располагать в хронологическом порядке годов опубликования работ.

Литература, упоминаемая в тексте (не должна быть старше 10 лет), приводится списком в конце статьи в том порядке, в котором она цитирована в тексте работы; соответствующие номера статей представляются в тексте в квадратных скобках.

Рисунки (фото) должны иметь порядковые номера, на которые следует ссылаться в тексте статьи. Рисунки (фото) прилагаются в отдельном конверте (фотоснимки - в двух экземплярах). На микрофотографиях изображается масштаб, в подписях к ним необходимо указывать собственные увеличения объектива и окуляра, и, возможно, коэффициент усиления.

ния увеличения за счет дополнительных оптических приспособлений (например, для некоторых биноклярных микроскопов  $\times 1,5$ ). На обороте рисунка указываются мягким карандашом без нажима фамилия автора, номер и желательное - уменьшение рисунка (фото), верх рисунка.

Для статей, написанных на английском языке, литература, цитируемая в тексте и приводимая в списке, должна быть представлена в английском переводе, например: *Брондз Б.Д.* Т-Лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. - М.: Наука, 1987. - 472 С. *Brondz B.D.* T-Lymphocytes and their receptors in the immunological recognition. - Moscow: Science, 1987. - 472 P. (in Rus).

#### Оформление списка литературы.

Для книг указываются фамилии и инициалы авторов, название книги, место издания (город), издательство, год, общее количество страниц, например: *Беккер З.Э.* Физиология и биохимия грибов. - М.: Изд-во МГУ, 1988. - 216 с. Для статей, опубликованных в журналах, указываются фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, первая и последняя страницы статьи, например: *Антонюк В. А.* Характеристика лектина из плодовых тел *Boletus Luridus* Schff.ex, Fr. // Микология и фитопатология. — 1997. — Т. 31, Вып. 1. — С. 35-41.

Для статей, опубликованных в сборниках, указываются фамилии и инициалы авторов, название статьи, название сборника, место издания (город), издательство, год, первая и последняя страницы статьи, например: *Пармasto Э.* Жизненные формы высших

базидиальных грибов // Проблемы изучения грибов и лишайников. — Таллинн: Изд-во АН ЭССР, 1965. — С. 64-68.

Для авторефератов диссертаций, например: *Аванесов С. Г.* Биологические основы отбора вирулентных штаммов энтомопатогенного гриба *Verticillium lecanii* Zimm: Автореф. дисс...канд. биол. наук. - Л., 1987.- 19 с.

Редакция оставляет за собой право сокращать статьи и вносить редакционные исправления.

В случае возвращения автору рукописи статьи на переработку дата ее поступления сохраняется в течение 4 месяцев. При отклонении работы статья не подлежит возвращению автору.

В конце статьи, принятой к публикации, приводится фамилия рецензента.

Частота выпуска журнала: 1 номер в квартал, 1 том в год.

Все статьи публикуются БЕСПЛАТНО.

По вопросам размещения рекламы обращаться по адресу редакции (см. ниже).

Вся корреспонденция (в том числе на изготовление ксерокопий) направляется по адресу: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28, НИИ ММ им. П.Н. Кашкина СПб МАПО.

Тел: (812) 510-62-40;

Тел./факс: (812) 510-62-77

E-mail: [mycobiota@peterlink.ru](mailto:mycobiota@peterlink.ru)

Заведующая редакцией: Гукова Елена Станиславовна



**С Рождеством и Новым Годом!**



**Поздравляем авторов и читателей журнала**

*Новогодние подарки,  
Распродажи здесь и там  
Завлекают. Краски яркие.  
В магазинах «тарарам».  
За стеклом в витринах ёлки  
И сиянье мишуры.  
Лишь зеленые иголки  
Аромата лишены –  
Современности примета.  
А деревья в огоньках,  
И дома кругом с подсветом  
Разодеты в пух и прах.  
Все нарядно и красиво,  
Ходит толпами народ.  
Предвкушение незримо.  
На пороге – Новый Год!!!*

*Вас – читателей журнала  
С Новым Годом  
поздравляем!!!  
Как всегда и для начала  
Всего доброго желаем!!!  
Быть во здравьи, дух  
крепить!  
Чтобы кризис пережить,  
А... Профессию любить  
**И МИКОЛОГИИ**  
служить!!!!*

(Р.Мак) 11.12.08