

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.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., academician of RAMS, 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 — Ph.D. (Russia), K.P. Kashkin — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), Z.K. Kolb — M.D., (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 RAMS, 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 RAMS, 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. 12, № 4, 2010

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

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 12, № 4, 2010

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., акад. РАМН, 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., вед.н.с.
(Россия), Б. Дюпон — доктор медицины (Франция),
К.П. Кашкин — д.м.н., академик РАМН, профессор
(Россия), З.К. Колб — к.м.н., (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.Й. Титц —
доктор медицины (Германия), Т.Н. Трофимова —
д.м.н., профессор (Россия), О.Г. Хурцилава — д.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

Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе (обзор). <i>Шабашова Н.В.</i>	3
---	---

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ

Факторы, влияющие на антифунгальную резистентность у детей с хроническими гастродуоденитами. <i>Гурова М.М., Новикова В.П.</i>	10
Дифференциальная диагностика инфильтративно-нагноительных процессов волосистой части головы – микоза, хронической пиодермии, фолликулита Гоффмана и патомимии. <i>Иванова Ю.А., Сафонов Н.Е.</i>	14
Случай необычайного клинического течения микоза гладкой кожи. <i>Шамли Н.Б., Разнатовский К.И., Скрек С.В., Максимова М.Д.</i>	21
Контаминация кишечника <i>Candida species</i> при атопическом дерматите. <i>Корнишева В.Г., Зверьякина Е.Н.</i>	25

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МИКОЛОГИЯ

Характер ассоциации <i>Candida</i> — <i>Helicobacter pylori</i> при гастродуоденальных патологиях. <i>Гаджиева С.В., Мурадова С.А., Гурбанов А.И.</i>	28
Микробиологические особенности протезных стоматитов у лиц, пользующихся съемными протезами на основе «Фторакса» и «Литьевого термопласта медицинской чистоты». <i>Сафаров А.М., Байрамов Р.Б., Гурбанова С.Ф.</i>	31
Ультраструктура клеток природных штаммов <i>Cryptococcus neoformans</i> . <i>Степанова А.А., Босак И.А., Синицкая И.А.</i>	35
Патоморфологический и микологический анализ криптококкоза в эксперименте и на аутопсийном материале при ВИЧ-инфекции. <i>Константинова А.М.</i>	42
Действие изоконазола в отношении избранных бактерий. <i>Босак И.А., Котрехова Л.П.</i>	49

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

Конгрессы и конференции	52
Правила для авторов	55

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

Peculiarities of the local immune answer and its defects at oropharyngeal candidosis (review). <i>Shabashova N.B.</i>	3
---	---

CLINICAL MYCOLOGY

The factors influencing on antifungal resistance in children with chronic gastroduodenitis. <i>Gurova M.M., Novikova V.P.</i>	10
Differential diagnostics of infiltratively – suppurative processes in the scalp – mycoses, chronic pyodermia, folliculitis Hoffmann and pathomimiya. <i>Ivanova Ju.A., Safonov N.E.</i>	14
An unusual clinical current of glabrous skin' mycosis. <i>Shamli N.B., Raznatovsky K.I., Skrek S.V., Maksimova M.D.</i> ..	21
Contamination of intestines by <i>Candida species</i> at atopic dermatitis. <i>Kornisheva V.G., Zveryakina E.N.</i>	25

EXPERIMENTAL MYCOLOGY

<i>Candida</i> — <i>Helicobacter pylori</i> association in patient with gastroduodenal pathology. <i>Hajieva S.V., Muradova S.A., Qurbanov A.I.</i>	28
Microbiological peculiarities of denture stomatitis at the persons using demountable artificial prosthesis «Ftorax» and «Termoplast». <i>Safarov A.M., Bayramov R.B., Gurbanova S.F.</i>	31
The ultrastructure of natural strains of <i>Cryptococcus neoformans</i> cells. <i>Stepanova A.A., Bosac I.A., Sinitskaya I.A.</i> ..	35
Pathomorphological and mycological analysis of cryptococcosis in the experiment and in material after autopsy of dead patients with AIDS. <i>Konstantinova A.M.</i>	42
Effect of isoconazole against the selected bacteria. <i>Bosac I.A., Kotrekhova L.P.</i>	49

CHRONICLE AND INFORMATION

Congresses and conferences	52
Rules for authors	55



ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА И ЕГО ДЕФЕКТЫ ПРИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ (ОБЗОР)

Шабашова Н.В. (профессор кафедры)*

Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО СПб МАПО, НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

© Шабашова Н.В., 2010

*Накоплены клинические данные, свидетельствующие о различиях местной защиты слизистых оболочек разной локализации от инвазии грибами рода *Candida*. Понимание природы этих различий и функционирования местного иммунного ответа к грибам приобретает особое значение в плане перспектив профилактики и лечения грибковых осложнений у реципиентов трансплантатов, ВИЧ-инфицированных, онкологических и онкогематологических пациентов, среди которых увеличивается заболеваемость инвазивными микозами. В обзоре обобщены современные международные сведения, представления и гипотезы, а также мнение (взгляд) самого автора об особенностях развития локального иммунного ответа слизистой оболочки полости рта на эти грибы у здоровых лиц и пациентов, больных орофарингеальным кандидозом (ОФК). Показано, что в норме всеми участниками и механизмами врожденного и адаптивного иммунного ответов поддерживается баланс между микробиотой и локальной защитой без развития патологического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости рта и, следовательно, сохраняется местный гомеостаз. Развитие орофарингеального кандидоза связано с нарушениями местной врожденной и адаптивной защиты, так как заболевание проявляется далеко не у всех больных с факторами риска. По-видимому, в норме функционирует множество различных локальных механизмов резистентности, действующих комплексно и в определенной последовательности в ходе контакта слизистой оболочки с грибами. Обсуждены возможные варианты дефектов на разных уровнях регуляции защитных механизмов, включая растворимые и клеточные факторы врожденного и адаптивного иммунитета, которые могут способствовать повышению чувствительности к орофарингеальному кандидозу у лиц с факторами риска.*

Ключевые слова: местный иммунитет, орофарингеальный кандидоз, слизистая оболочка

PECULIARITIES OF THE LOCAL IMMUNE ANSWER AND ITS DEFECTS AT OROPHARYNGEAL CANDIDOSIS (REVIEW)

Shabashova N.B. (professor of the chair)

Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology of SEI APE SPB MAPE, Kashkin Research Institute of Medical Mycology Saint Petersburg, Russia

* Контактное лицо: Шабашова Надежда Венедиктовна
Тел.: (812) 303-51-46

*There are clinical data about differences of mucosa local defence, including the oral mucosa and vagina, to infection with *C. albicans*. The understanding of nature of these differences and the local immune response function with fungi are special significance to the development of novel protection and treatment strategies against fungal infections in transplant recipients, HIV-patients, patients with solid tumors, haematological malignancies, in which invasive mycoses increase. In the review modern international data, representations and hypotheses, and also opinion (sights) of the author on features of development of the local immune answer of a mucous membrane of an oral cavity on these fungi at healthy and sick oropharyngeal candidosis are discussed. It is shown that in norm all participants and mechanisms of the congenital and adaptive immune answer support balance between microbiota and local protection without development of pathological inflammatory process in a mucous membrane of an oral cavity and, hence, the local homeostasis remains. Development of oropharyngeal candidosis testifies to infringements of local congenital and adaptive protection as disease is shown far not at all patients with risk factors. Apparently, in norm the set of various local mechanisms of the resistance acts in a complex and in certain sequence during contact of a mucous membrane with fungi. Possible variants of defects at different levels of regulation of protective mechanisms, which can promote sensitivity increase to oropharyngeal candidosis at persons with risk factors are discussed.*

Key words: local immunity, mucous membrane, oropharyngeal candidosis

Понимание природы и функционирования локального иммунного ответа к грибам может стать источником для выработки новых подходов к лечению грибковых осложнений у ВИЧ-инфицированных, онкологических, онкогематологических пациентов и у реципиентов трансплантатов [1–4].

Общеизвестно, что все эти больные имеют системные дефекты иммунной системы (ИС), возникшие по разным причинам, но являющиеся теми факторами риска, которые способствуют активизации патогенных свойств грибов, в частности, *Candida* spp. [1–4]. К тому же грибы имеют свои особенности, которые «помогают» им инфицировать иммунодефицитных людей [5]:

1) видовые особенности: способность грибов существовать в разных формах и обратимо переходить из одной в другую в процессе инфицирования (диморфизм с метаболическими изменениями);

2) структурные особенности: динамичная, плотная клеточная стенка грибов, большой размер гиф, которые препятствуют эффективному перевариванию грибов в фагоцитах, если они преодолели барьерную ткань;

3) постоянное поступление и присутствие грибов на слизистых оболочках (СО), когда грибы могут: а) активно вырабатывать лизоцим, б) оказывать прямое иммуносупрессивное действие своими антигенами, в) индуцировать адаптивные Т-регуляторные клетки (Трег) с образованием противовоспалительных цитокинов, а при взаимодействии Трег с дендритными клетками (ДК) через СТЛА-4 с CD80/86 ДК могут продуцировать индоламин-2,3-диоксигеназу, катализирующую реакцию образования из триптофана метаболитов, ингибирующего микроокружение – не развивается защитное воспаление, что может способствовать носительству, вегетации грибов и инвазии; г) образование антител при постоянном

поступлении грибов может изменять соотношение Тх1/Тх2 в сторону Тх2 и приводить к повреждению тканей с участием комплемента, что облегчает инвазию и развитие инфекционного процесса.

Однако далеко не все пациенты названных групп имеют осложнения в виде грибковых инфекций, хотя их количество и увеличивается. Возникает вопрос: в чем причина чувствительности или устойчивости, например, к орофарингеальному кандидозу (ОФК) у таких пациентов?

Рассматривают **два пути защиты хозяина против грибов: устойчивость и толерантность**. Поскольку люди постоянно контактируют с грибами, но редко болеют грибковыми инфекциями, постольку это означает, что организм в норме обладает резистентностью – способностью ограничивать рост грибов или толерантностью – способностью ограничивать повреждение тканей хозяина. Учитывая сказанное, возникают важные вопросы в отношении грибковых заболеваний СО: 1) как создается стойкая взаимосвязь патоген-хозяин для патогенов с генетически низкой патогенностью таких, как все медицински значимые грибы? 2) что следует ждать от иммунных и воспалительных ответов хозяина в дополнение к микробным факторам (особенностям грибов) для пластичности иммунитета? 3) имеются ли функционально отличные модули иммунитета в случаях резистентности и толерантности? 4) что нарушается из этих двух механизмов или оба при ОФК? Или какие-то другие механизмы страдают у этих людей?

Давно исследователями клинически установленных различия в присутствии и при инфицировании *Candida* spp. таких разных по локализации СО, как СО полости рта и влагалища [6,7]:

Полость рта в норме колонизируется *C. albicans* у 65% здоровых людей, то есть чаще, чем другая, открытая внешней среде, слизистая оболочка: грибок находят **во влагалище** только у 5–20% здоровых женщин.

ОФК, тем более рецидивирующий, крайне редок у здоровых женщин любого возраста. Но 50–75% таких женщин имеют в течение жизни, по крайней мере, один эпизод подтвержденного кандидозного вульвовагинита (КВВ), и приблизительно 5% женщин без явных факторов риска страдают рецидивирующим КВВ.

Кортикостероиды предрасполагают больше к ОФК, гормональные дисфункции и антибиотикотерапия – к КВВ.

ОФК обычен и даже является маркером хронического кожно-слизистого кандидоза, а также у пациентов, получающих химиотерапию в случаях онкогематологических болезней, аллогенной трансплантации и СПИД, по сравнению с КВВ.

Следовательно, при достаточно обширном носительстве возможность развития локального кандидоза той или иной СО – индивидуальна. При этом ОФК развивается только у иммунодефицитных пациентов, но не у всех, даже при одинаковой при-

чине иммунодефицита (ИД), а КВВ нередок при отсутствии признаков системного ИД и других видимых причин. Эти результаты позволили Fidel [6, 7] сформулировать концепцию о некоей автономности механизмов резистентности к кандидозу в разных по локализации СО у иммунокомпрометированных пациентов.

Слизистая оболочка полости рта (СОПР) является функциональной частью внутриэпителиальной иммунной системы, которая, в свою очередь, входит в общую иммунную систему (ИС) [8, 9]. В то же время, являясь входными воротами для множества антигенов, СОПР осуществляет гуморальные и клеточные реакции, функционально объединяющие всю ИС организма. В эпителиальном пласте, собственно слизистой оболочке полости рта, подслизистом слое находятся клеточные элементы, гуморальные факторы, которые способны вполне автономно реагировать (распознавать, перерабатывать, элиминировать через неспецифические и специфические механизмы) на разнообразные антигены, механические, химические и другие воздействия, обеспечивая интактность СОПР в здоровом организме без клинических проявлений и элиминации облигатных и факультативных представителей нормобиоты [4,8,9]. Так, *C. albicans* является частью нормальной биоты полости рта у 80% клинически здоровых людей [4].

Хотя в норме СО как часть иммунной системы включает всех необходимых участников ИО, но, несомненно, что начальный фунгистатический и фунгицидный эффекты оказывают врожденные растворимые факторы и клетки. Так, считают, что только на ранних стадиях инфицирования или в поддержании гриба в состоянии комменсала играют роль *Candida*-цидные протеины слюны – гистатины, лизоцим, лактоферрин и кальпротейн и позже обнаруженный секреторный лейкоцитарный протеазный ингибитор, дефензины и кателицидины (бактерицидные белки) [1, 4, 6]. Еще в ранних исследованиях было показано, что средние уровни лизоцима, лактоферрина, общего IgA и sIgA в сыворотке, слюне и пробах стула были значительно выше у ВИЧ-инфицированных больных с ОФК, чем без ОФК и у здоровых лиц [10]. Значит, несмотря на высокие концентрации названных белков в сыворотке и слюне, эти факторы местного иммунитета не способны задержать экспансию грибов и препятствовать развитию ОФК.

В другой работе было показано, что в слюне общие и специфические IgA, IgG, IgM ко всем наиболее вирулентным антигенам *C. albicans* были также выше в слюне и сыворотке у больных ВИЧ с ОФК, чем в группе ВИЧ без ОФК и у здоровых людей. По мнению авторов, при ОФК у ВИЧ-инфицированных пациентов существует высокий ответ слизистых оболочек, специфически направленный против вирулентных АГ *C. albicans* [1]. С нашей точки зрения, эти данные, с одной стороны, подтверждают теорию Casadevall (1995) [1] о том, что среди этих антител мало высокоаффинных, защитных, с другой стороны, свидетель-

ствуют о выраженном сдвиге в сторону T_H2- типа ответа и о недостаточной протективности этого же вида адаптивного ответа; может быть, и наоборот, т.к. антитела как раз могут определять образование иммунных комплексов (ИК), гиперактивацию ими комплемента с избыточным образованием комплекса мембранной атаки, активацию нейтрофилов и, в целом, повреждение собственных тканей в виде развития патологического воспаления. При этом антитела, связывая грибы, могут уменьшать их адгезию к клеткам эпителия, предотвращая колонизацию или поддерживая ее на низком уровне.

Сравнительно недавно показано [11], что ацинальными эпителиальными клетками слюнных желез человека и мышей продуцируется хемокин CCL28(X). Он секретируется в человеческую слюну и молоко в высоких концентрациях. С-концевая часть X очень похожа на *Candida*-цидный пептид гистатин-5. Человеческий и мышинный CCL28 имеет очень мощную антимикробную активность против широкого спектра микробов, включая *C. albicans*, грам(+) и грам(-) бактерии. Вообще CCL28 – хемокин для эпителиальных клеток (ЭК) слизистых оболочек, клеток памяти и эозинофилов предохраняет, возможно, слизистые оболочки от колонизации микробами. Связываясь с важными компонентами внеклеточного матрикса ЭК, X может накапливаться и концентрироваться вблизи продуцирующих его клеток, формируя градиент в ткани и барьер против колонизации микробами. Следовательно, X – антимикробный протеин на поверхности СО, действующий совместно с другими антимикробными факторами слизистых секретов. CCL28 связывается, главным образом, с клеточной поверхностью *C. albicans*, в то время как гистатин-5 – с митохондриальными мембранами внутри клеток гриба. Таким образом, X в местном иммунитете СОПР выполняет роль и хемокина, и антимикробного пептида, включая *Candida*-цидную активность. В этом отношении он является, вероятно, синергистом дефензинов, действующих при начальном инфицировании в цепи ИЛ23/T_H17/ ИЛ22 /дефензины [12]. Как меняется синтез и активность этого фактора у людей с рецидивирующим ОФК неизвестно.

Понятно, что все перечисленные гуморальные фунгистатические и фунгицидные продукты синтезируются клетками внутриэпителиальной ИС или, как ее еще называли, лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. И первые исследования местного иммунитета при ОФК, конечно, были обращены на локальные лимфоидные клетки. На самом деле, более 50% лимфоидной ткани организма находится именно в СО [8, 9]. Через СО, в основном, поступают АГ извне, и в лимфоидной ткани слизистых оболочек происходит праймирование, т.е. первый контакт иммунных клеток с АГ, поступающим с поверхности эпителия [8, 9]. Т-клетки являются основной популяцией лимфоидных (ЛФ) барьерных тканей. Они располагаются, в основном, вблизи базальной мембраны СО между эпителиальными

клетками и обозначаются как внутриэпителиальные. Т-клетки также находятся в lamina propria СО [4, 8, 9]. Барьерные популяции Т-клеток отличаются более высоким содержанием Т-ЛФ с Т-клеточным рецептором gd-типа (ТКР) – до 30% по сравнению с кровью и лимфоузлами (5%), при этом большая часть этих gd+Т-клеток не несет CD4 или CD8. Обычно gd+Т-клетки барьерных тканей обладают цитотоксической активностью и выделяют ИФNg, ИЛ5, ИЛ17 [8,12]. Предполагают, что они являются первой линией защиты от внедряющихся микроорганизмов (МО) и их АГ, в частности, белков теплового шока, а также осуществляют иммунологический надзор, направленный на выявление и устранение слишком быстро пролиферирующих (трансформированных) клеток. Являясь чуть ли не основным источником ИЛ17 на «территории» СО, эти клетки, несомненно, могут организовывать «раннее» воспаление в ответ на контакт с поступившими грибами [12], что одновременно может оказывать эффект ограничения разрушительного патологического воспаления [12, 13].

Однако большинство Т-клеток [8, 9, 14], даже в кишечнике, относят к «обычным», т.е. несущим ТКР ab-типа, причем преобладают в слизистых оболочках – CD8+ Т-ЛФ, а в lamina propria их соотношение вообще соответствует таковому в периферической крови. В барьерных тканях, по сравнению с «висцеральным» отделом, среди ТЛФ с ТКР ab повышено число Т-клеток CD4-CD8- и CD4+CD8+, высок процент активированных (CD25+HLA-DR+CD69+), клеток памяти (CD45RO+) и клеток с рецептором сигнала к апоптозу (CD95+). В отличие от Т-клеток с ТКР gd+, Т-ЛФ с ТКРab постоянно поступают в СО, особенно – активированные и клетки памяти, что определяется их молекулами адгезии – интегринами. Экспрессия этих молекул усиливается при активации Т-клеток. Хотя считают, что в СО преобладает дифференцировка CD4+клеток в T_H2 с выделением ИЛ 4,5,3,6,13, гранулоцит-моноцит колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и др., но могут образовываться и T_H1, T_H3, T_H17-клетки, а также адаптивные Трег лимфоциты [1, 6]. Именно с изменениями этой дифференцировки, в частности, с уже известным дисбалансом, способствующим системному кандидозу – преобладанием ответа на грибы через T_H2, вместо защитного клеточного, опосредованного T_H1 [1, 7, 12, 15], пытались связать чувствительность и к ОФК. При исследовании оказалось [1, 15], что в слюне у ВИЧ-инфицированных лиц действительно было увеличено присутствие цитокинов, характерных для T_H2-типа ответа, поддерживающего восприимчивость к *Candida*-инфекции, по сравнению с защитным T_H0/T_H1 профилем у неинфицированных людей, но это относилось и к тем пациентам, у которых не было ОФК [1, 5, 6]. Но, несмотря на местное преобладание цитокинов, характерных для T_H2-ответа, не всегда развивался ОФК, а также было установлено, что в тканях СОПР инфицированных пациентов отсутствовали CD4+клетки, но только при резком

(ниже 200 кл в мкл) снижении в периферической крови (ПК). К удивлению исследователей, и у здоровых лиц (без ОФК) часто в тканях почти отсутствуют CD4+Т-клетки. Поэтому был сделан вывод о том, что эти клетки являются важными в защите против ОФК, но они рекрутируются преимущественно из периферической циркуляции в СОПР в ответ на высокое число грибов или при подострой инфекции, и если их достаточно в ПК. Однако не у всех больных с низким числом CD4+клеток в ПК развивается ОФК.

Ранее было показано [1, 7, 15], что CD8+ Т-клетки мышей, стимулируемых ИЛ-2, могут *in vitro* ингибировать рост *C. albicans* через грензимы после контакта клеток посредством интегринов CD11b/CD18 (СР3 – Р к компоненту комплемента), но без участия МНС (Main Complex of Hystocompatibility) молекул, что весьма отлично от классического цитотоксического распознавания Т-лимфоцитов. В той же самой группе показано, что мононуклеары периферической крови от ВИЧ + индивидуумов с эпизодами ОФК ингибировали рост *C. albicans* *in vitro* прямым контактом клеток без привлечения цитокинов. Также у ВИЧ-инфицированных лиц оказались повышенными тканевые уровни цитокинов, ассоциированных с CD8+клетками (ИЛ2, γ -ИФН, ИЛ15), ИЛ10(Tx2), провоспалительного ИЛ6, хемокинов: RANTES (регуляторный и активационный для Т-клеток, IP-10, MCP-1 (для Т-клеток или CD8+), что **совпадало и с увеличением числа CD8+ в ткани СОПР у больных с ОФК.**

Согласно этим данным, местная активность CD8+ТЛФ не обеспечивает защищенность от ОФК так же, как преобладание цитокинов Tx2-ответа или отсутствие Tx2 в тканях СОПР не всегда предрасполагает к кандидозу полости рта. Подчеркнем, что здесь речь идет не о больных с врожденными дефектами Tx1-ответов, например, генетическом дефекте нарушения пути синтеза ИФН γ [5] и т.п. Поэтому приоритетными в последние годы становятся исследования процессов распознавания и элиминации грибов и их антигенов на уровне совсем других клеток – клеток врожденного иммунитета и их взаимодействия с участниками адаптивного иммунитета. С микроорганизмами, поступающими из окружающей среды и обитающими на поверхности СО, первыми взаимодействуют клетки барьерных тканей, в том числе – различные фагоцитарные (например, нейтрофильные гранулоциты (НГ) и антиген-представляющие клетки (АПК). Среди них наибольший интерес вызывают эпителиальные клетки (ЭК), потому что именно они первыми контактируют с микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, находящимися в просвете кишечника. Взаимодействие всех этих клеток с микроорганизмами на СО начинается с быстрого распознавания посредством различных паттерн-распознающих рецепторов (ПРР), включая толл-лайк-рецепторы (ТЛР) [2-5]. Грибы даже стали одним из основных объектов в изучении этих рецепторов и процессов распознавания с их участием. ПРР

распознают «образы» – патоген-ассоциированные микробные паттерны (ПАМП) (комплексы или наборы) антигенов, одинаковые у различных микроорганизмов [5, 9, 14]. Процесс распознавания активирован в АПК гены и механизмы выработки провоспалительных цитокинов, которые способны регулировать функции внутриэпителиальных лимфоцитов. ПРР экспрессируются на многих клетках: НГ, ДК, МОН, МФ, В-ЛФ, Т-ЛФ, эндотелиальных и эпителиальных.

C. albicans несет множество ПАМП, включая хитин, глюкан, маннан, маннопротеины и гликолипиды. Распознавание этих ПАМП осуществляется разными ПРР такими, как ТЛР2,4,9, маннозные рецепторы (МР), дектин-1Р, СР3 и маннозо-связывающие лектины [5, 12]. Большинство исследований о распознавании *C. albicans* этими рецепторами относят к системным экспериментальным инфекциям, и потому их результаты не могут быть экстраполированы на инфекции СО, хотя показывают возможность влияния сигналинга через различные ПРР на чувствительность к кандидозу. Однако в разных тканях эти механизмы могут быть разными. Поэтому ТЛР-сигналинг может играть, а может и не играть роль в протективности местного иммунитета к инфекции *C. albicans*. Тем не менее конститутивное присутствие этих рецепторов на клетках СО доказывает их потенциальное значение в защите [13]. Исследователями было замечено, что способность эпителиальных клеток к киллингу *C. albicans* ингибируется антителами к ТЛР2 и ТЛР4 [16]. При использовании *in vitro* клеток человеческой СОПР, где были добавлены НГ, *C. albicans* индуцировала экспрессию ТЛР4 на ЭК СОПР. Показано, что экспрессия ТЛР4 на ЭК имела место в присутствии НГ и коррелировала с протекцией против грибковой инвазии и клеточного повреждения, так как инвазия и повреждение увеличивались при нейтрализации ТЛР4 антителами к ним [17]. Напротив, недостаточность ТЛР2 обеспечивала протекцию хозяина в этой модели инфекции *C. albicans* [12]. В целом, экспериментально показана большая роль ТЛР4 в протекции кандидоза СОПР, но необходимо подтверждение в модели ОФК, а роль НГ не была непосредственно оценена в этих моделях [17].

Маннозные рецепторы участвуют в распознавании маннозильных остатков и индукции синтеза цитокинов Tx1-типа ответа [5, 12, 18]. МФ способны поглощать и убивать *C. albicans*, распознав гриб через МР, синтезируя при этом и важные регуляторные цитокины: ФНО α , ИЛ1 α , ИЛ6, ГМКСФ [5, 12, 18]. Сигнал через МР на ДК также приводит к развитию Tx1-ответа. МР экспрессируется и на кератиноцитах, опосредует анти-*Candida* активность, возможно, за счет продукции оксида азота. Роль МР при *Candida*-инфекции показана только при интраперитонеальном введении грибов мышам: у дефицитных по МР животных усиливался рост грибов [12].

Дектин-1 – ПРР, который тоже способен распознавать *C. albicans*, экспрессируется на МФ, МОН, НГ,

натуральных киллерах (НК) и Т-клетках. Это – главный Р для гликанов. Высокий уровень его экспрессии в легких и ЖКТ указывает на его роль в распознавании грибов на СО и в защите хозяина [12]. Дектин-1 распознает дрожжевые клетки *C. albicans*, но не гифы, что объясняется различиями в функциональной доступности β -гликанов в клеточных стенках разных морфотипов гриба [19]. Но гифальный β -глюкан оказался доступен для антител к *C. albicans* в системе *in vitro* в отличие от системы культуры клеток СО. Это может доказывать то, что на биологических поверхностях синтез компонентов клеточной стенки гриба может меняться, и могут синтезироваться гликаны, которые временно маскируются маннанами или маннопротеинами [12], что изменяет и распознавание грибов иммунокомпетентными клетками. Экспрессия Д-1 на МФ и НГ опосредует связывание и интернализацию дрожжевых клеток этими фагоцитами, слияние фагосом с лизосомами и продукцию кислород-зависимых радикалов, следовательно, увеличивает их способность убивать *C. albicans*. В последних исследованиях показано, что Д-1 кооперируется с ТАР2 в индукции ФНО α и ИЛ12, в активации НАДФ в фагоцитах, в образовании фагосом, а ТАР2/СД14 распознает другие компоненты клеточной стенки гриба. За счет всех этих свойств Д-1 играет ключевую роль в распознавании грибов и противогрибковом иммунитете [12].

Еще два ПРР для *C. albicans* обнаружили недавно: на ДК – лектиновый рецептор С-типа DC-SING и на МФ – SING-related 1, способные распознавать дрожжевые клетки *C. albicans* [20].

Согласно результатам исследований, в распознавание *C. albicans* вовлекаются многие ПРР на множестве клеток врожденного иммунитета. Активация различных ПРР является основанием для развития множества эффекторных ответов при появлении грибов. Однако относительную важность специфических ПАМР *C. albicans* и соответствующих рецепторов в активации эффекторных клеток, генерации цитокиновых ответов и модуляции адаптивных иммунных ответов в СОПР еще предстоит определить [14], поскольку модели диссеминированного кандидоза мало пригодны для расшифровки особенностей кандидоза СОПР. Одной из причин такого мнения является то, что в развитии гематогенных диссеминированных форм значение имеют, прежде всего, дрожжевые формы гриба, а в развитии инвазии ткани СОПР – важнее гифальные формы [21, 22], а распознавание этих двух морфотипов *C. albicans* осуществляется разными ПРР, фагоцитоз их также осуществляется разными способами, при этом развиваются разные типы ответов адаптивного иммунитета [5, 12]. Возможно, дефекты экспрессии ПРР для грибов и самого сигналинга могут приводить к изменению локальной защиты, но, по-видимому, если эти нарушения индуцируются местным же фактором, например, облучением полости рта при опухолях в этой области.

Как было установлено, кроме участия в распознавании антигенов и самого гриба, эпителиальные клетки несут мРНК многих иммунных регуляторных цитокинов и хемокинов, способных их синтезировать при активации. Похожие клетки барьерных тканей – эндотелиальные клетки могут фагоцитировать *C. albicans* (Fratti et al., 1996). Установлено, что ЭК СОПР, собранные из целой слюны, ингибируют рост *C. albicans in vitro* (Steele et al., 1999, 2000), и чистые эпителиальные оральные и вагинальные клеточные линии имеют подобную *anti-Candida* активность. Механизм ее остается не ясным. Однако свойства ингибции более выражены у оральных клеток, по сравнению с вагинальными. Эффект осуществляется только при контакте клеток посредством мембран, причем только при условии жизнеспособности эпителиальных клеток, обычно чувствительных к нагреванию, фиксации и детергентам. Растворимые факторы, фагоцитарные и кислородзависимые и кислороднезависимые типа кальпротектина или дефензимов механизмы киллинга не были ответственны за этот *Candida*-цидный эффект эпителиальных клеток. Кроме того, ни белки, ни фосфолипиды не были нужны и не требовалось *de novo* синтеза белка, но подтверждена роль углеводов (Steele et al., 2001). Необработанная целая слюна не изменяла эту, опосредованную эпителиальными клетками *anti-Candida* активность, и не имела никакой *anti-Candida* активности сама по себе. Наконец, показано, что у оральных клеток от ВИЧ-инфицированных людей с ОФК значительно уменьшена *anti-Candida*-активность, что указывает на некоторую роль этих клеток во врожденном сопротивлении против ОФК.

Давно установлено, что НГ являются высокоэффективными в гибели клеток *C. albicans in vitro* (Odds, 1988) и играют роль во врожденном сопротивлении не только против системной кандидозной инфекции, но и на любом участке слизистой оболочки [1-3, 5, 6, 12, 13]. Недаром нейтропения у больных с онкогематологическими заболеваниями нередко осложняется инвазивными системными микозами, и ОФК довольно часто имеет место у пациентов с нейтропенией, хотя роль НГ в СОПР намного меньше определена, но она должна быть значительной так же, как и роль МФ и ДК. Все они способны распознавать АГ грибов и в зависимости от морфотипа индуцировать разный адаптивный ответ, о чем уже было упомянуто выше. Следовательно, эти клетки выполняют решающую роль как регуляторы адаптивных ответов. Но вместе с тем, фагоцитоз НГ и МФ /МОН завершает все виды адаптивных ответов, выполняя эффекторную функцию – элиминацию погибших грибов, иммунокомпетентных клеток, иммунных комплексов.

Результатом распознавания *C. albicans* различными иммунными и неиммунными клетками хозяина являются уничтожение гриба клетками местной защиты, индукция воспаления и синтеза иммунорегуляторных цитокинов с провоспалительным эффектом: ИЛ1, ФНО α , ИФН γ , ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ8,

ИЛ13, ИЛ17 и хемокинов.

В норме иммунное воспаление как результат иммунных защитных ответов обеспечивает интактность барьерной ткани – она остается неповрежденной. Чрезмерное воспаление подавляется Т-регуляторными клетками [23, 24]. Они продуцируют противовоспалительные цитокины, сдерживающие чрезмерное поступление и функции клеток воспаления, в частности нейтрофилов, обычно в норме присутствующих в экскретатах СО в небольших количествах [8]. Также Трег через эти цитокины (ИЛ10(24), а более – через ТФРβ) супрессируют Тх1 и Тх2-ответы. Альтернативно Трег через индоламин-2,3-дезоксигеназу и триптофановые катаболиты индуцируется образование Тх17. Они являются провоспалительными хелперными клетками, экспрессирующими орфан-нуклеарный рецептор [12, 13, 23-25], который, в свою очередь, индуцирует гены, кодирующие образование провоспалительного цитокина ИЛ17 [12, 24, 25]. Именно с изменениями в дифференцировке Тх в сторону чрезмерного образования Тх17 и их цитокина сейчас связывают хронические и рецидивирующие грибковые инфекции [24, 25], что подтверждается экспериментальными доказательствами и клиническими наблюдениями при системном и диссеминированном кандидозе и аспергиллезе [4, 24, 25].

Таким образом, согласно современным данным, соотношение защиты и иммунопатологии при инфицировании грибами зависит от кооперации врожденных и адаптивных иммунных механизмов. Большинство грибов обнаруживается и разрушается в пределах часов врожденными механизмами защиты, обусловленными фагоцитами и опсонинами через вовлечение различных ПРР. Эти механизмы действуют немедленно, в течение нескольких часов, и инициируют ранний воспалительный ответ, который активизируется при инфицировании, но не вызывает повреждения тканей. Эта ранняя стадия помогает держать под контролем процесс распространения и размножения грибов, не позволяет развиваться инфекции. Таким образом, известные как провоспалительные, врожденные ответы взаимодействуют с адаптивным иммунитетом, чтобы генерировать самые эффективные формы антифунгальной устойчивости, и Т-регуляторные клетки осуществляют основной контроль над разнообразными эффектами воспаления при инфекции. По-видимому, некоторый уровень воспаления требуется для защиты, особенно, на слизистых оболочках, во время транзитного ответа, встречающегося между быстрым врожденным и более медленным адаптивным ответом. Развитие такого раннего воспаления препятствует распространению патогена и развитию заболевания. Одновременно через образование ИЛ12 индуцируется защитный Тх1-ответ с основным цитокином ИФНγ без патологической воспалительной реакции, Кинуренины – катаболиты триптофана, образующиеся под влиянием индоламинтрансферазы, и Трег

клетки помогают сдерживать чрезмерно возросшие воспалительные ответы. Если же этот путь дефектен в каком-либо участке, организм ограничивает инфицирование и размножение гриба развитием чрезмерного воспаления через индукцию Тх17 и ИЛ23 и ИЛ17 пути. Они подавляют триптофановый катаболизм, могут вместо помощи урегулированию служить патологии, способствуя избыточному привлечению и активации клеток воспаления, чрезмерному повреждению тканей и облегчению инвазии гриба [12, 13, 24, 25]. Этим, по-видимому, обусловлена парадоксальная ассоциация хронического воспаления с постоянным присутствием грибов в месте инфекции.

Если же количество клеток врожденного иммунитета и качество их реагирования на постоянно присутствующий на СОПР грибок меняется, то инвазия, соответственно, облегчается. При инфицировании и воспалительном процессе баланс между различными клетками и цитокинами должен меняться для привлечения и активации иммунокомпетентных клеток, чтобы элиминировать патоген и восстановить местный гомеостаз.

Поэтому роль перечисленных клеток врожденной защиты трудно переоценить не только при системных грибковых инфекциях, но, по-видимому, и при инфицировании СО. Исследователи приходят к выводу, что хотя воспаление, организованное клетками врожденной защиты, является существенным компонентом протективного ответа на грибы, но его дисрегуляция может значительно ухудшить течение грибковых заболеваний и ограничить протективные антигрибковые иммунные ответы [24, 25]. Считают, что баланс между про- и противовоспалительным сигналингом является предпосылкой для успешных взаимоотношений хозяин – грибы. И в этом плане чрезмерное образование ИЛ17 через путь дифференцировки Тх17 может играть патогенетическую воспалительную роль, которую раньше отводили неконтролируемым, нарушенным Тх1-ответам. Способность Трег клеток ингибировать чрезмерную активность врожденных и адаптивных антифунгальных ответов, включая Тх17-антагонизм, является существенным условием для протективной толерантности к грибам. Индоламин-2,3-диоксигеназа и катаболиты триптофана способствуют сохранению равновесия без необходимости элиминировать грибковые патогены (это может повреждать иммунологическую память!) или вызывать нежелательный уровень повреждения тканей. В этих исследованиях показана молекулярная основа сохранения баланса между про- и противовоспалительным сигналингом [25].

В данном обзоре мы попытались ответить на поставленные вопросы, однако остается немало «белых пятен», требующих изучения, в проблеме резистентности к ОФК у иммунокомпрометированных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leigh J.E., Shetty K., Fidel P.L. Jr. Oral opportunistic infection in HIV-positive individuals: review and role of mucosal immunity // AIDS Patient Care and STDs. – 2004. – Vol.18. – №8. – P.443-456.
2. Shoham S. and Levitz S.M. The immune response to fungal infections//British J. of Immun. – 2005. – №129. – P. 569-582.
3. Brown G.D. and Netea M.G., et al. Immunology of Fungal infections. – London, 2007. – P. 481.
4. Wilar C.C. and Dongari-Bagtzoglou A. Immune defense mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis //Expert. Rev. Mol. Med. Author manuscript; available in PMC. – 2009. – 20 p.
5. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет (учебное пособие). – СПб.: СПбМАПО, 2008. – 83 с.
6. Шабашова Н.В., Фролова Е.В. Иммунитет при орофарингеальном кандидозе// Ж. Проблемы мед. микологии. – 2005. – Т.7, №4. – С. 27-32.
7. Fidel P.L. Jr. Immunity to Candida// Oral Diseases.- 2002. – Suppl.2. – P. 69-75.
8. Ярилин А.А. Взаимодействие эпителиальных и лимфоидных клеток барьерных тканей в норме и при патологии// Современные проблемы аллергологии и иммунологии. Сб.трудов 4-го Конгресса РААКИ.- Т.1 (актовые и пленарные лекции). – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – С. 161-168.
9. Иммунология и аллергология. Под ред. А.А.Воробьева, А.С.Быкова, А.В.Караулова. – М.: Практическая медицина, 2006. – 288 с.
10. Bard E., Laibe S., Clair S., et al. Nonspecific secretory immunity in HIV-infected patients with oral candidiasis// Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2002. – Vol.31, №3. – P. 276-284.
11. Hieshima K., Ohtani H, Shibano M., et al. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity// The J. of Immunol. – 2004. – Т.4. – P. 1452-1461.
12. Zelante T., De Luca T., Angelo G., et al. IL-17 /Th17 in host defense// Eur. J. Immunol. – 2009. – Т.39. – P. 634-675.
13. Romani L., Zelante T., De Luca T., et al. IL-17 and therapeutic kynurenines in pathogenic inflammation to fungi// The J. of Immunol. – 2008. – Vol.180. – P. 5157-5162 .
14. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей.- 3-е изд., доп. - К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
15. Romani L. Immunity to fungal infections//Nature Publishing Group. Nature Reviews. Immunology. –2004. – Vol.4 – P.1-13.
16. Pivarsci A., et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes// Int. Immunol. – 2003. – Vol.15. – P. 721-730.
17. Weindi A., et al. Human epithelial cells establish direct antifungal defense through TLR4-mediated signaling // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol.117. – P. 3664-3672.
18. Netea M.G., et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannan and glucan by lectin and Toll-like receptors// J. Clin. Invest. – 2006. – Vol.116. – P. 1642-1650.
19. Brown G.D. Dectin- 1: a signaling non-TLR pattern-recognition receptor //Nat. Rev. Immunol. – 2006. –Vol.6. – P. 33-43.
20. Taylor P.R., et al. The role of SIGNR1 and the beta-glucan receptor (dectin-1) in the non-opsonic recognition of yeast by specific macrophages// The J. of Immunol. – 2004. – Vol.172. – P.1157-1162.
21. Mathieson R., Dutta S.K. *Candida* esophagitis //Dig. Dis. Sci. – 1983. – Vol.28. – P.365-370.
22. Saville S.P., et al. Engineered control of cell morphology in vivo reveals distinct roles for yeast and filamentous forms of *Candida albicans* during infection // Eucaryot. Cell. – 2003. – Vol.2. – P.1053-1060.
23. Romani L., Puccetti P. Protective tolerance to fungi: the role of IL-10 and tryptothan catabolism//Trend Microbiol. – 2006. – Vol.14, №4. – P. 183-189.
24. Romani L., Puccetti P. Controlling pathogenic inflammation to fungi // Expert. Rev. Antiinfect. Ther. – 2007. – Vol.5, №6. – P. 1007-1017.
25. Romani L., Zelante T., De Luca T., et al. IL-17 and Therapeutic Kynurenines in Pathogenic Inflammation to Fungi// The J. of Immunol. – 2008. – Vol.180. – P. 5157-5162.

Поступила в редакцию журнала 20.07.2010

Рецензент: Е.В. Пронина



ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АНТИФУНГАЛЬНУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ

¹Гурова М.М. (доцент)*, ²Новикова В.П. (доцент)

¹кафедра педиатрии Курского государственного медицинского университета; ²кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

© Гурова М.М., Новикова В.П., 2010

Обследовано 67 детей от 11 до 15 лет с морфологически доказанным хроническим гастроудоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией. Пациенты, в зависимости от выявления роста *Candida spp.* свыше 1000 КОЕ/г при посеве кала, были распределены на 2 группы: 1 группа (основная) – 18 детей с дисбиозом кишечника и избыточным ростом *Candida spp.*, 2 группа (сравнения) – 49 детей с отсутствием избыточного роста *Candida spp.* У всех детей дополнительно проводили оценку иммунологического и микроэлементного статусов.

Кандидозный дисбиоз является распространенной формой нарушения микробиоценоза кишечника, который выявляют у 1/3 детей с хроническими гастроудоденитами, ассоциированными с хеликобактерной инфекцией. При сочетании хронического гастроудоденита и кандидозного дисбиоза в клинической картине дополнительно возникают симптомы кишечной диспепсии, среди сопутствующей патологии – аллергические проявления в виде атопического дерматита, крапивницы, лекарственной аллергии (более чем у половины детей). К дополнительным факторам, снижающим антифунгальную защиту и приводящим к избыточному росту дрожжеподобных грибов, можно отнести нарушения микроэлементного гомеостаза в виде сниженного содержания в сыворотке крови цинка и повышенного содержания токсичных металлов – свинца и стронция. Со стороны иммунного гомеостаза имело место ухудшение неспецифической резистентности организма за счет снижения активности фагоцитарного звена. Изменения со стороны адаптивного иммунитета характеризуются дисрегуляторными нарушениями со стороны Т-клеточного звена иммунитета, некоторым снижением уровня IgA и повышением общего IgE со стороны гуморального иммунитета.

Ключевые слова: дети, иммунный гомеостаз, *Candida spp.*, микроэлементный гомеостаз, хронический гастроудоденит

THE FACTORS INFLUENCING ON ANTIFUNGAL RESISTANCE IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

¹Gurova M.M. (associate professor),

²Novikova V.P. (associate professor)

¹chair of pediatrics, Kursk State Medical University;

²chair of propaedeutics of childhood diseases with a course of children's care, St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Russia

© Gurova M.M., Novikova V.P., 2010

67 children aged 13 till 15 years with morphologically proved chronic gastroduodenitis, *Helicobacter pylori* positive status have been investigated. All children according to the presence of *Candida spp.* (more than 1000 KOE/g in the feces) were divided into two groups: 1 group – 18 children with *Candida spp.* overgrowth dysbiosis and 2 (control) group – 49 children without *Candida spp.* overgrowth dysbiosis. In all cases were additionally assessed homeostatic parameters of the immune system and microelements content.

Dysbiosis with *Candida spp.* overgrowth is widespread form of microenvironment disturbance and present in 1/3 cases of chronic gastroduodenitis, associated with *Helicobacter pylori* infection. In the clinical picture combination of chronic gastroduodenitis and *Candida spp.* dysbiosis were represented by additional syndrome of the intestinal dyspepsia. As accompanied pathological conditions were common allergic diseases as atopic dermatitis, urticaria, drugs allergy (more than one half of the 1st group patients).

Disturbances of microelements' homeostasis with low level of zinc and elevated level of toxic microelements (lead and strontium) were considered as possible additional factors, which decrease antifungal protection and resulted with *Candida spp.* overgrowth dysbiosis. Apart from this worsening of the non-specific resistance of the organism with lowering activity of phagocytes, dysregulative disturbances T-cells immunity, lowering level of IgA and elevating level of IgE were played an important role in the poor antifungal protection.

Key words: *Candida spp.*, children, chronic gastroduodenitis, immune system's homeostasis, microelements' homeostasis

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время возросла актуальность проблемы микозов у пациентов гастроэнтерологического профиля в связи с увеличением интенсивности воздействия на организм человека внешних факторов, вызывающих нарушения в системе антимикотической защиты. В связи с тем, что дрожжеподобные грибы входят в состав нормальной микрофлоры человека, одной из наиболее частых грибковых инфекций во всех возрастных группах является кандидоз слизистых оболочек органов пищеварения [1, 2]. У здоровых людей постоянно имеет место присутствие *Candida albicans* с увеличением колонизационной плотности в каудальном направлении (от 20–30% в орофарингеальной зоне до 55–70% – в толстом кишечнике и в фекалиях) [3, 4]. Являясь резервуаром грибов, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) при структурно-функциональных изменениях может

* Контактное лицо: Гурова Маргарита Михайловна
Тел.: 8-910-217-51-34.

способствовать появлению патогенных свойств, вегетирующих форм, образованию псевдомицелия или мицелия у *Candida spp.*, дополнительно повреждающих слизистую оболочку [4]. Предрасполагающим фактором в развитии кандидоза пищеварительной системы является снижение фунгопротективных свойств как со стороны ЖКТ, так и всего организма в целом. К фунгопротективным свойствам ЖКТ можно отнести: своевременную регенерацию эпителиоцитов, функционирование кислотно-ферментативного барьера желудка и тонкой кишки, полноценную перистальтическую активность, препятствующих транслокации грибковой и бактериобиоты. Кроме того, функциональная активность защитных барьеров тесно связана с состоянием иммунной системы, где главное место в противомикробной защите занимают звенья неспецифического иммунитета – мононуклеарные фагоциты (моноциты/макрофаги) и полиморфноядерные лейкоциты [5, 6]. Другим важным фактором, контролирующим рост условно-патогенной биоты (УПБ), является состояние нормобиоты кишечника, чутко реагирующей на любые отклонения в функционировании пищеварительной системы и всего организма. В случае дефицита нормобиоты возникают условия для адгезии на слизистой оболочке кишечника дрожжеподобных грибов и другой УПБ [2, 7]. Так, по данным некоторых авторов [8], дисбиоз кишечника с избыточным ростом *Candida spp.* – один из наиболее распространенных вариантов такового.

К другим провоцирующим факторам, снижающим устойчивость организма, можно отнести перенесенные травмы (оперативные вмешательства), химиотерапию и лечение антибиотиками, неправильное питание, приводящее к недостатку микронутриентов и полноценных аминокислот (сопровождающееся снижением фагоцитарной и бактерицидной активности макрофагального звена, незавершенным фагоцитозом и повышением проницаемости кишечного барьера для *C. albicans*). Выявили отрицательную роль персистирующих инфекций слизистых оболочек, среди которых важное место занимает инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* и снижающая местную защитную функцию желудка, а также являющаяся маркером микробиологического неблагополучия. Возрастной аспект (детский возраст) рассматривают как фактор риска в связи с наличием критических периодов развития, сопровождающихся незрелостью и дисбалансом вегетативной, эндокринной и иммунной систем с частыми нарушениями трофологического статуса. В результате перечисленных факторов может развиваться неинвазивный кандидоз кишечника как разновидность сложного течения дисбиоза в результате активизации УПБ – *Candida* [7]. Возможные патологические изменения в организме в результате действия метаболитов грибов, резорбируемых в кишечнике при их массивном росте, включают: 1) микогенную сенсibilизацию за счёт выработки повышенных количеств специфических IgE и сен-

сibilизированных лимфоцитов, 2) специфическую интоксикацию и вторичный иммунодефицит, 3) усугубление дисбиоза и микст-инфекции слизистых оболочек. Перечисленные состояния ухудшают течение основного заболевания, существенно сокращая период ремиссии и являясь фактором риска последующих обострений.

У детей с наиболее распространенной патологией органов пищеварения – хроническими гастродуоденитами (ХГД) мы имеем дело с совокупностью перечисленных факторов, создающих дополнительные условия для размножения грибов и бактерий, что не только ухудшает состояние пациентов, но и значительно снижает эффективность лечения. В то же время, кандидозная инфекция, за счёт усугубления дисбиотических нарушений (частота микст-инфекции возрастает при повышенной пролиферации *Candida spp.* до 63% [9]), изменений со стороны иммунной системы, микогенной сенсibilизации и интоксикации, нарушений полостного и пристеночного пищеварения, негативно влияет на течение основного процесса.

Цель исследования – изучить факторы, снижающие антифунгальную резистентность у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с инфекцией, обусловленной *Helicobacter pylori*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели нами было проведено исследование «случай-контроль», в которое включили 67 подростков в возрасте от 11 до 15 лет с морфологически доказанным хроническим гастродуоденитом (ХГД), ассоциированным с хеликобактерной инфекцией, находившихся на обследовании в ОДКБ г. Курска (главный врач – к.м.н. И.В. Зоря). Средний возраст пациентов составил $13,06 \pm 1,2$ лет, соотношение мальчики и девочки – 1:2. Критериями включения детей в исследование были морфологически доказанный хеликобактер-положительный ХГД и информированное согласие родителей и пациентов на проведение исследования. Критерии исключения – язвенная болезнь, тяжелые органические заболевания желудочно-кишечного тракта, тяжелые сопутствующие соматические заболевания, острые инфекционные заболевания на момент исследования, инфекционные колиты, ферментопатии, синдром раздраженной толстой кишки.

На основании культурального исследования кала и выявления в нем роста *Candida spp.* свыше 1000 КОЕ/г [10, 11], дети с ХГД были распределены на 2 группы: 1 группа (основная) – 18 детей с дисбиозом кишечника и избыточным ростом *Candida spp.*, 2 группа (сравнения) – 49 детей с отсутствием избыточного роста *Candida spp.* Обе группы были сопоставимы по давности заболевания и по количеству обострений. Для диагностики хеликобактерной инфекции, наряду с гистологическим исследованием, использовали быстрый уреазный тест, дыхательный «Хелик-тест».

Помимо общего осмотра, для детей обеих групп применяли традиционный для ХГД набор лабораторно-инструментальных методов исследования, дополнительно включавших оценку иммунологического и микроэлементного статусов. Исследование микроэлементов (цинк, медь, железо, стронций, свинец и хром) проводили методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии в сыворотке крови. Для оценки иммунологического статуса изучали содержание CD маркеров лимфоцитов крови: CD 4, 8, 16, 19 с помощью иммуноцитохимических реакций (Дако). IgA, IgM, IgG определяли по Манчини, IgE общий – с помощью ИФА, реактивность нейтрофилов и их резервные возможности – по спонтанному и стимулированному НСТ-тесту, хемилюминесценции.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Stat Soft Statistica 6.0 и Microsoft Exel 7.0 для Windows-XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении особенностей сопутствующей патологии показано, что в основной группе аллергические заболевания выявляли у 55,5% детей, тогда как в группе сравнения – только у 12,2% ($p=0,005$): атопический дерматит – у 6 пациентов (33,3%) – в 1 группе и у 13 (26,5%) – во 2 группе ($p=0,52$) и крапивницу – у 2 пациентов (11,1%) – в 1 группе, во 2 группе данная патология отсутствовала. Кроме того, лекарственную аллергию чаще ($p=0,002$) обнаруживали среди пациентов 1 группы – у 5 детей (27,7%), во 2 группе – у 1 ребенка (2,05%). Частота эпизодов ОРВИ также была выше у детей 1 группы и составила $3,36 \pm 1,4$ эпизодов в год, тогда как у детей 2 группы – $2,2 \pm 0,86$ эпизодов в год ($p=0,001$).

Клинические проявления были выражены, помимо типичного болевого синдрома, синдрома желудочной диспепсии, наличием синдрома кишечной диспепсии у 66,6% детей 1 группы (24,5% – во 2 группе, $p=0,0022$) в виде вздутия живота и урчания по ходу толстой кишки, изменения характера и частоты стула (табл. 1).

Таблица 1.

Особенности синдрома кишечной диспепсии у детей с ХГД в обеих группах

Проявления кишечной диспепсии	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p
Метеоризм	12 (66,6)	15 (30,6)	0,0096
Стул, количество раз в неделю	$7,4 \pm 3,2$	$6,8 \pm 1,8$	0,337
Неустойчивый стул	7 (38,8)	7 (14,3)	0,028
Запоры	5 (27,7)	15 (30,6)	0,752

При оценке микробного пейзажа кишечника у детей с ХГД в обеих группах было выявлено количественное уменьшение основных представителей нормобиоты (более выраженное у пациентов 1 группы) со снижением бифидобактерий до $lg 5,67 \pm 0,98$ мт/г, лактобацилл – до $lg 6,16 \pm 1,1$ мт/г; во 2 группе, соответственно, $lg 6,02 \pm 1,03$ и $lg 6,93 \pm 0,99$ мт/г ($p=0,086$). Помимо уменьшения нормобиоты, у детей 1 группы в 1/3 случаев обнаруживали энтерококки и

других представителей условно-патогенной биоты.

Состояние микроэлементного гомеостаза у детей 1 группы было выражено достоверно значимым снижением уровня ряда «полезных микроэлементов» и повышением уровня «вредных» микроэлементов. Среди «полезных микроэлементов» у детей 1 группы отмечали наиболее низкие показатели цинка – $3,65 \pm 0,14$ мг/л, во 2 группе – $4,05 \pm 0,16$ мг/л ($p=0,001$). По содержанию железа и меди достоверных различий между детьми обеих групп не выявили. В то же время, уровень железа был недостоверно снижен у детей 1 группы ($365,41 \pm 5,71$ мг/л против $405,48 \pm 4,28$ мг/л), а содержание меди находилось на нижней границе нормы. Уровень токсичных микроэлементов – свинца и стронция у детей также был значимо выше у детей 1 группы. Так, содержание свинца у них составляло $41,19 \pm 3,08$ мкг/л, у детей 2 группы – $34,89 \pm 2,97$ мкг/л ($p=0,001$). Сходные закономерности выявили в отношении содержания стронция, уровень которого у детей 1 группы превышал аналогичный показатель в 1,28 раза у детей 2 группы, $p < 0,05$.

При оценке иммунного гомеостаза были выявлены сдвиги, которые можно расценить как дисрегуляторные нарушения, характеризующиеся изменениями со стороны врожденного и адаптивного иммунитета. Показатели клеточного звена иммунной системы были выражены недостоверным снижением количества лимфоцитов, несущих маркеры CD3 ($1,45 \pm 0,14 \cdot 10^9$ /л против $1,64 \pm 0,04$), CD4 ($1,02 \pm 0,018 \cdot 10^9$ /л против $1,35 \pm 0,02$) и CD16 с повышением содержания в крови числа CD8-лимфоцитов ($0,74 \pm 0,05 \cdot 10^9$ /л против $0,62 \pm 0,025$, $p=0,001$). Выявленная повышенная активность CD4-лимфоцитов-хелперов субкласса Th2 положительно коррелировала ($r = 0,64$, $p < 0,001$) с повышенным уровнем IgE в крови детей 1 группы ($186,24 \pm 21,36$ МЕ/л против $71,3 \pm 3,31$, $p=0,0012$) и частым сочетанием с аллергическими проявлениями. Со стороны фагоцитарного звена наблюдали снижение в 1,5 раза фагоцитарного числа (ФЧ), показателей хемилюминесценции, НСТ-теста. Для показателей гуморального иммунитета было характерно недостоверное снижение уровня IgA ($1,86 \pm 0,032$ г/л против $2,02 \pm 0,08$ г/л, $p=0,078$), тогда как уровни IgM, IgG не отличались от данных показателей у пациентов 2 группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с хроническими гастродуоденитами часто имеет место дисбиоз с увеличением представительства *Candida* spp. и уменьшением содержания нормобиоты в составе микробиоты толстой кишки. В случае сочетания хронического гастродуоденита и кандидозного дисбиоза в клинической картине дополнительно появляются симптомы кишечной диспепсии, среди сопутствующей патологии – аллергические проявления в виде атопического дерматита, крапивницы, лекарственной аллергии. К дополнительным факторам, снижающим антифунгальную защиту и приводящим к избыточному росту дрож-

жеподобных грибов, можно отнести нарушения микроэлементного гомеостаза в виде сниженного содержания в сыворотке крови цинка и повышенного содержания токсичных металлов – свинца и стронция. Со стороны иммунного гомеостаза отмечают ухудшение неспецифической резистентности организма за счет снижения активности фагоцитарного звена. Изменения адаптивного иммунитета характеризуются дисрегуляторными нарушениями со сторо-

ны Т-клеточного звена иммунитета в виде снижения CD3, CD4, CD 16 и повышения уровня CD8. Сдвиги показателей гуморального иммунитета сопровождаются некоторым снижением уровня IgA и повышением общего IgE. Следовательно, дети с хроническими гастродуоденитами относятся к группе риска по развитию кандидозной инфекции, что диктует необходимость соответствующей коррекции при проведении традиционных схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженов А.Г. и соавт. Роль грибов рода *Candida* в микробиоценозе желудка при хеликобактериозе // Успехи мед. микологии. – 2003. – Т. I. – С. 8-9.
2. Бурова С.А. Особенности течения и терапии грибковых инфекций у детей // Доктор. Ру. – 2003. – С. 24-25.
3. Елинов Н.П. Токсигенные грибы в патологии человека // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – Т.4, №4. – С. 3-7.
4. Лесовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта // Проблемы мед. микологии. – 2004. – Т.6, № 2. – С. 19-23.
5. Златкина А.Р., Исаков В.А., Иваников И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – №6. – С. 33-38.
6. Шабашова Н.В. Новый взгляд на иммуногенез хронического кандидоза // Проблемы медицинской микологии. – 1999. – Т.1, №1. – С. 18-23.
7. Шевяков М.А., Колб З.К., Савельева О.Г., Борзова Ю.В. Интестинальный дисбиоз у пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Успехи медицинской микологии (под общ. ред. Ю.В.Сергеева), Том IV, материалы Второго Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: НАМ, 2004. – С. 95-96.
8. Шевяков М.А. Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т.9, № 4. – С 4-11.
9. Forbes D., Ee L., Camer-Pesci P., Ward P.V. Faecal *Candida* and diarrhea // Arch. Dis.Child. – 2001. – Vol. 84. – P. 328-331.
10. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Елинов Н.П. и др. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов (методические рекомендации). – СПб.: СПбМАПО, 2001. – 24 с.
11. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т.49, №10. – С. 26-29.

Поступила в редакцию журнала 02.11.2010

Рецензент: М.А.Шевяков



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФИЛЬТРАТИВНО-НАГНОИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ – МИКОЗА, ХРОНИЧЕСКОЙ ПИОДЕРМИИ, ФОЛЛИКУЛИТА ГОФФМАНА И ПАТОМИМИИ

¹Иванова Ю.А. (ассистент кафедры)*,

²Сафонов Н.Е. (зав. кожно-венерологическим отделением)

¹Алтайский государственный медицинский университет; ²Алтайский краевой кожно-венерологический диспансер, г. Барнаул, Россия

© Иванова Ю.А., Сафонов Н.Е., 2010

В данной статье описаны случаи инфильтративно-нагноительных процессов, локализующихся на волосистой части головы, относящихся к различным нозологическим единицам, но имеющих сходную клинику. Указанные примеры представляют интерес для практикующих врачей-дерматовенерологов в связи со сложностями в дифференциальной диагностике.

Ключевые слова: микоз, патомимия, пиодермия волосистой части головы, фолликулит Гоффмана

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INFILTRATIVELY, SUPPURATIVE PROCESSES IN THE SCALP – MYCOSES, CHRONIC PYODERMIA, FOLLICULITIS HOFFMANN AND PATHOMIMIYA

¹Ivanova Ju.A. (assistant lecturer of the chair), ²Safonov N.E. (head of the skin-venereal department)

¹Altay State Medical University; ²Altay Regional Skin-Venereal Dispensary, Barnaul, Russia

© Ivanova Ju.A., Safonov N.E., 2010

Cases of infiltratively-suppurative processes which localized on the scalp, belonging to different nosological units, but having a similar clinic have been described in this article. These examples are interesting for practicing dermatologist in connection with the difficulties in differential diagnosis between them.

Key words: Hoffmann folliculitis, mycosis, patomimiya, pyodermia of the scalp

* Контактное лицо: Иванова Юлия Александровна
Тел.: (3852) 62-40-11

Одним из разделов клинической дерматовенерологии являются заболевания с преимущественным поражением волосистой части головы. В силу того, что некоторые заболевания имеют сходную клиническую картину, но различаются по этиологическому фактору, необходимо проводить дифференциальную диагностику, так как выбор тактики лечения напрямую зависит от возбудителя заболевания.

Микоз волосистой части головы. Атипичные формы.

Микозы имеют повсеместное распространение и, нередко, возникают в виде эпидемических вспышек [1]. Заболевание может быть обусловлено всеми видами грибов из родов *Trichophyton* и *Microsporum* [2, 3].

Клиническая картина микозов волосистой части головы определяется экологией возбудителя (антропофильные, зоофильные или геофильные грибы), способом расположения элементов гриба в волосе (эндотрикссы, эктотрикссы) и степенью выраженности воспалительной реакции, развивающейся в коже в ответ на внедрение гриба.

В Российской Федерации, в том числе в Алтайском крае, наиболее часто выявляют микроспорию. Болеют преимущественно дети.

Микроспорию волосистой части головы (*Microsporia capitis*) отмечают почти исключительно у детей, взрослые больные составляют лишь 10-12%. Заражение детей чаще всего происходит в возрасте от 1 до 13, реже – 15 лет.

Возбудителями заболевания могут быть как антропофильные (*M. audouinii*, *M. ferrugineum* и др.), так и зоофильные (*M. canis* var. *canis*, реже – *M. canis* var. *disfortum*, *M. equinum*) грибы. Известны также геофильные микроспорумы (*M. gypseum*), которые в редких случаях могут быть причиной заболевания, но эпидемиологическое значение их невелико [2].

Клинические проявления заболевания развиваются после инкубационного периода, который при микроспории, вызванной *M. ferrugineum*, длится, в среднем, 4-6 недель, *M. canis* var. *canis* – 5-7 дней.

В Алтайском крае наиболее часто имеет место микроспория, вызванная *M. canis* var. *canis*, относящемуся к зоофильным грибам, и, несмотря на то, что зоофильные формы чаще протекают с выраженными признаками воспаления, при микроспории, вызванной *M. canis* var. *canis*, наоборот, инфильтративно-нагноительные процессы наблюдают довольно редко, и именно поэтому их приходится дифференцировать с другими инфильтративно-нагноительными заболеваниями на волосистой части головы.

За последние 2 года нами было пролечено 5 пациентов с инфильтративно-нагноительной, себорейной, трихофитоидной и экссудативной формами микроспории. В данной статье мы приводим наиболее интересный случай инфильтративно-нагноительной микроспории. При этом очаг на волосистой

части головы возвышается над окружающей кожей, гиперемирован, на фоне значительного воспаления и инфильтрации сформировавшихся мягких узлов синюшно-красного цвета, поверхность которых была покрыта пустулами. При надавливании сквозь фолликулярные отверстия выделялся гной. Подобные клинические проявления соответствовали картине *kerion Celsi* (медовые соты Цельзия) – инфильтративно-нагноительной трихофитии. Волосы чаще обломаны на уровне 3–4 мм. Следует особо подчеркнуть, что при этой разновидности микроспории слабо выражен чехлик из спор гриба у корня обломанных волос. Формированию инфильтративной и нагноительной форм микроспории способствуют нерациональная (обычно местная) терапия, наличие серьезных сопутствующих заболеваний, запоздалое обращение к врачу. У данных больных могут иметь место также симптомы интоксикации [4]. В атипичных случаях нет признаков значительного воспаления и инфильтрации, однако формируются крупные очаги рубцовой атрофии и алопеции.

Для экссудативной микроспории волосистой части головы характерны выраженная гиперемия и отечность, с располагающимися на этом фоне мелкими пузырьками. Вследствие постоянного пропитывания чешуек серозным экссудатом и склеивания их между собой образуются плотные корки, при удалении которых обнажается влажная эрозированная поверхность очага.

При трихофитоидной форме микроспории на волосистой части головы рассеяны многочисленные мелкие очаги со слабым отрубевидным шелушением. Границы очагов нечеткие, островоспалительные явления отсутствуют, волосы обломаны на уровне 1–2 мм над окружающей кожей. Наряду с обломанными, встречаются здоровые волосы.

При себорейной микроспории волосистой части головы наблюдают, главным образом, разрежение волос, крупно- и мелкопластинчатое шелушение (Рис. 1, 2).



Рис. 1. Себорейная микроспория. До лечения

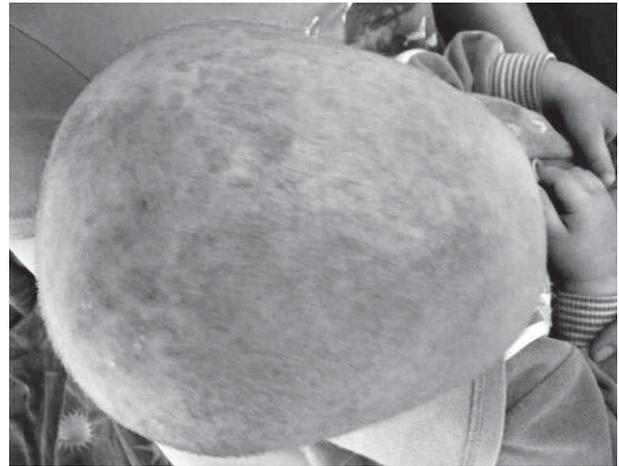


Рис. 2. Себорейная микроспория. После лечения

Пиодермии волосистой части головы.

Пиодермии – это группа заболеваний кожи, вызываемых гноеродными микроорганизмами, главным образом, стафилококками, стрептококками, реже – иными (псевдомонасами и др.). Дебют заболевания обычно носит острый характер, иногда, впоследствии, принимает хроническое рецидивирующее течение. В экономически развитых странах больные пиодермией составляют 1/3 среди пациентов, страдающих инфекционными заболеваниями. Безусловно, локализацию на волосистой части головы относят к редким дерматозам, однако, в Алтайском крае мы довольно часто наблюдаем таких пациентов. В детском возрасте заболеваемость пиодермиями, в целом, выше, чем у взрослых, и составляет 25–60% от общего числа заболеваний дерматозами в этом возрасте.

Фолликулит декальвирующий – это также редкая форма стафилококкового поражения волосяного мешочка, при которой хронические фолликулиты без выраженной пустулизации и изъязвления приводят к атрофии кожи и стойкому облысению. Этиология и патогенез выяснены недостаточно. Возбудителем является золотистый стафилококк, возможна также дополнительная колонизация в волосяных фолликулах грамотрицательной микрофлоры [5]. К этому может приводить измененная иммунологическая реактивность организма на фоне себорейного статуса, хронической очаговой инфекции, сахарного диабета. Микробный фактор, по всей видимости, является лишь одним из патогенетических звеньев развития данного заболевания.

Несмотря на то, что чаще болеют мужчины, в редких случаях данное заболевание может протекать и у детей [6].

Болезнь характеризуется хроническим течением. На фоне застойной эритемы появляются сгруппированные фолликулярные узелки и пустулы, а также фолликулярно расположенные светло-желтые корочки и сероватые чешуйки, которые легко снимаются при поскабливании. Эти элементы сливаются и образуют четко отграниченную круглую или овальную инфильтрированную бляшку диаметром

2–3 см винно-красного цвета с плоским, безболезненным инфильтратом в основании. Постепенно в ее центральной части кожа бледнеет, истончается, становится гладкой, лишенной волос и слегка западает – развивается характерная центральная атрофия кожи. В ее пределах новые фолликулы не возникают и могут еще сохраняться единичные волоски или пучки волос. Периферическая зона очага шириной около 1 см слегка возвышена, более гиперемирована, умеренно инфильтрирована. В этой зоне располагаются многочисленные фолликулярные папулы с редкими пустулами в центре. Очаг медленно прогрессивно увеличивается по площади за счет появления по периферии новых фолликулитов. Иногда рост очага превалирует на одном из его полюсов, что приводит к формированию неправильной, асимметричной формы поражения [7, 8]. Течение процесса хроническое, продолжающееся в течение многих месяцев и лет с периодами неполной ремиссии и спонтанными обострениями.

При дерматоскопии выявляют перифолликулярные очаги воспаления с четкими границами: шелушение в центре очагов, сосуды-запятые и точечные сосуды.

Абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит головы Гоффмана.

Заболевание представляет собой разновидность хронической глубокой пиодермии, нередко сочетающейся с конглобатными акне и, возможно, являющейся их клинической разновидностью. Болеют преимущественно взрослые мужчины [9]. Заболевание тянется годами и начинается с появления слегка болезненных фолликулитов и перифолликулитов, которые быстро трансформируются в глубокие абсцессы. Эти абсцессы сливаются своими основаниями, вскрываются, образуя многочисленные фистулезные ходы не только на поверхности, но и в глубине кожи. В результате возникают инфильтраты округлой или неправильной вытянутой формы, имеющие тестоватую консистенцию, покрытые бледной или багрово-синюшной кожей. В области инфильтратов имеется различное количество фистулезных отверстий, из которых при надавливании выделяется гной, засыхающий в гнойно-кровянистые корки, большинство волос выпадает. Со временем инфильтраты замещаются соединительной тканью, становятся плотными, но, при обострении, часть их вновь может размягчаться с выделением гноя. Постепенно центральная часть очагов поражения заживает с образованием рубцов неправильной формы, иногда – келоидных. По периферии могут появляться свежие инфильтраты. Волосы в местах гнойного воспаления погибают, развивается стойкая алопеция.

Патомимия.

Кроме заболеваний, вызванных различными возбудителями, следует рассмотреть такую патологию, как патомимия, которая также порой вызывает сложность в диагностике при локализации на волосистой части головы.

Искусственные повреждения кожи и ее придатков, вызываемые самим больным с целью эмоциональной разрядки и ослабления тягостных ощущений, для аггравации предшествующего патологического процесса или имитации какого-то известного (в том числе профессионального) на сегодняшний день, особенно – в крупных городах, приобретают большую значимость. Патомимию рассматривают как проявление психических нарушений при тяжелых психопатиях, эндогенных и органических психозах с аффективными нарушениями, расстройствами сенестезии, бредоподобными или галлюцинаторно-параноидными переживаниями [10]. Часто патомимией страдают люди из социально-неблагополучных семей, в том числе и дети, воспитанные в домах-интернатах или семьях с неблагоприятным микроклиматом.

Клиническая картина патомимий чрезвычайно разнообразна: от банальных ожогов до глубоких язвенно-некротических поражений, от пузырьковых высыпаний или подкожных кровоизлияний, создающих впечатление геморрагического васкулита, до тяжелых патологических процессов, имитирующих всевозможные, в том числе и редкие, дерматозы. Высыпания располагаются чаще всего на лице, верхних и нижних конечностях и других бросающихся в глаза участках кожного покрова, но отсутствуют, как правило, в труднодоступных для руки больного участках, например на спине. Показательны резкие границы очагов поражения с неизменной кожей вокруг, а также иногда специфические очертания поражений (в зависимости от формы использованных раздражителей), следы подтеков при искусственных ожогах сильными кислотами или щелочами и выраженный (чаще всего ложный) полиморфизм высыпаний.

Ниже приведены наблюдения за последние 2 года различных инфильтративно-нагноительных и воспалительных процессов на коже волосистой части головы пациентов, находившихся на лечении в стационаре Алтайского краевого кожно-венерологического диспансера (ККВД).

Наблюдение №1

Больной Г., 25 лет, шофер, поступил на стационарное лечение в ККВД с жалобами на болезненность и выделение гнойной жидкости из узлов на коже волосистой части головы. Из анамнеза болезни известно, что в течение 5 лет служил в армии на Дальнем Востоке, высыпания появились в последние 2 года службы. Неоднократно обращался во время службы в медицинскую часть, лечение было малоэффективным.

Из анамнеза жизни. Хронические заболевания отрицает, травм, операций, гемотрансфузий не было. Туберкулез, венерические заболевания отрицает. Вредные привычки: выкуривает 1 пачку сигарет в день, алкоголь употребляет умеренно. Аллергию на лекарственные препараты, пищевые продукты отрицает.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное, питания умеренного. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные ЧСС – 70 уд. в мин., АД – 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Процесс был локализован на волосистой части головы, преимущественно в области темени и затылка. На эритематозном фоне видны гнойные инфильтраты, рубцы, корки, с выпадением волос над ними. Единичные узлы небольших размеров от 0,5–1 см, плотные, мягкие на ощупь, свищевых ходов нет. Над узлами рост волос не сохранен, на месте регрессирующих элементов – гипертрофические узлы.

Лабораторные данные при поступлении.

Общий анализ крови: Нb – 134 г/л, л. – $5,0 \cdot 10^9$ /л, э. – 1%; с. – 58%, лимф. – 36%, мон. – 5%, СОЭ – 21 мм/ч.

ИФА на сифилис – отрицательно.

Биохимический анализ крови: билирубин общ. – 7,2 ммоль/л; билирубин прям – 1,2 ммоль/л; билирубин не прям. – 6,0 ммоль/л; общий холестерин – 2,7 ммоль/(ч-л); креатинин – 90 мкмоль/л; глюкоза – 3,5 ммоль/л; щелочная фосфатаза – 308 МЕ/л; С-реактивный белок – отрицат.; АСТ – 0,13 МЕ/л; АЛТ – 0,09 МЕ/л.

Общий анализ мочи: уд. вес – 1024; л. – 0-1 в п/зр.; эпит. плоский – 0-1 в п/зр.

При бактериологическом исследовании выявили *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, высоко чувствительные к цефтриаксону, доксициклину, канамицину, офлоксацину и клиндамицину.

На основании клинических и лабораторных исследований у больного был диагностирован абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана.

Было назначено следующее лечение: преднизолон 40 мг в сут. (4 табл. – утро; 4 табл. – после обеда); аевит – по 1 табл. × 3 раза в день; трихопол – по 1 табл. × 3 раза в день; бензилпенициллина натриевая соль по 500 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно; затем цефтриаксон – 1,0 г в день; реамберин – 400,0 внутривенно капельно через день №3; эрозии промывали 3% раствором водорода пероксида, на их поверхность – краска кастелани; на эрозии и воспалительные узлы – присыпка банеоцин.

В результате лечения высыпания регрессировали, инфильтрация и болезненность значительно уменьшились, гнойные выделения полностью исчезли (Рис.3).



Рис. 3. Подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана

Наблюдение №2

Больная В. поступила в краевой кожно-венерологический диспансер 27.04.2010 года с жалобами на высыпания на волосистой части головы.

Анамнез заболевания. Со слов матери, впервые очаг появился в теменной доли на волосистой части головы в виде шелушения, без четких границ в диаметре 4 см. При обращении к врачу по месту жительства было назначено местное лечение мазью синаflan 1 раз в день, однако через неделю очаг увеличился в размерах в три раза. Была проведена коррекция лечения – мазь гидрокортизон + серная мазь (3:1) 1 раз в день в течение 2 недель. Состояние улучшилось, шелушение уменьшилось. Затем была назначена мазь «Ям» 1 раз в день, 3 недели. На фоне проводимой терапии в зоне очага появились везикулезные высыпания, также в области лобной, затылочной и височной появились очаги шелушения округлой формы до 6 см в диаметре, на поверхности которых также были мелкие везикулы.

Из анамнеза жизни. Хронические заболевания отрицает, на учете у узких специалистов не состоит. Аллергологический анамнез не отягощен.

При поступлении в диспансер общее состояние было удовлетворительным. Температура – 36,7 °С. Телосложение правильное, питание умеренное. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 75 уд./мин., АД – 110/70 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД – 17/минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Локальный статус. Кожные покровы вне высыпаний обычной окраски, чистые, нормальной влажности. Тургор и эластичность в норме. Видимые слизистые оболочки розовые, без особенностей. На коже волосистой части головы в области теменной и височной долей множественные очаги сливного характера, представленные отрубевидными чешуйками, серозно-гнойными корочками. В теменной области – очаг атрофии с гладкой блестящей поверхностью и гиперемией, 4–5 см в диаметре; на коже височных, лобной и затылочной областей – отдель-

ные очаги 1–1,5 см в диаметре с серозно-гнойными и серозно-геморрагическими корочками.

Результаты дополнительных обследований.

Общий анализ крови от 28.04.10 г.: Нб – 142 г/л, л. – $4,4 \cdot 10^9$ /л, с. – 52%, лимф. – 44%, мон. – 4%, СОЭ – 7 мм/ч.

Общий анализ мочи от 28.04.10 г.: кол-во – 100 мл, уд. вес – 1009; л. – 0–1 в п/зр., эпит. плоский – 0–1 в п/зр.

Биохимический анализ крови от 28.04.10 г.: билирубин общий – 10,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,0 мкмоль/л; билирубин непрямой – 8,0 мкмоль/л, общий белок – 70 г/л, креатин крови – 95 мкмоль/л, Алат – 0,26 ммоль/л, Асат – 0,20 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 270 МЕ/л, С-реактивный белок – отрицательный.

Микроскопическое исследование чешуек с элементов на волосистой части головы на грибы от 27.04.10 г.; 07.05.10 г.: грибы не найдены, свечение в лампе Вуда сомнительное.

Культуральное исследование чешуек с очага на волосистой части головы от 15.05.10 г. Колония в диаметре 4 см, представлена плоским диском, покрытым беловатым пушком, который лучиками стелется по стенкам пробирки. Обратная сторона колонии имеет желтую окраску. При микроскопии культуры определяется септированный, бамбуковидный мицелий, одиночные гребешки, короткие спирали. Характерны веретенообразные с двойной стенкой макроконидии. По ходу мицелия – интеркалярные хламидоспоры. Микроконидий нет (колонии *Microsporum canis* var. *canis*).

На основании данных анамнеза заболевания, клинической картины и лабораторных исследований, был поставлен диагноз «микроспория волосистой части головы» (Рис. 4, 5).

Проведено лечение: ламизил по 83 мг (1/3 таблетки) 1 раз в день; наружно – мазь фунготербин, АСД фракция III тонким слоем на очаги 1 раз в день.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось: в зоне очагов кожа очистилась, гиперемия уменьшилась, шелушения нет.



Рис. 4. Микроспория. До лечения



Рис. 5. Микроспория. После лечения

Наблюдение №3

Больная С., 6 лет, поступила в стационар кожно-венерологического диспансера 24.02.09 г. с жалобами на высыпания на волосистой части головы.

Из анамнеза заболевания: заболела около 5 месяцев назад, когда на волосистой части головы появились зуд, корочки, шелушение. Многократно обращалась к врачу, получала амбулаторное и стационарное лечение: тавегил, тиберал, левомецитиновую мазь, белогент, местные антимикотические препараты. Однако после курсов терапии наблюдала ухудшение: очаг на голове увеличился в размере, в этой же области отмечала выпадение волос.

Обратилась в кожно-венерологический диспансер для обследования, постановки диагноза и лечения.

Из анамнеза жизни известно, что родилась в Алтайском крае, на момент поступления жила в селе Куяган, в частном доме. Хронические заболевания отрицает, на учете у узких специалистов не состоит. В 2006 году была проведена операция по поводу порока сердца.

При поступлении, общее состояние было удовлетворительным. Температура – 36,8 °С. Телосложение правильное, питание умеренное. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 73/мин., АД – 110/70 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД – 16/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Локальный статус. Патологический процесс носил локальный характер. На волосистой части головы, в области теменной доли очаг размером 12* см, неправильной формы с серозно-гнойным и корочками. Рост волос в зоне очага отсутствует. В левой височной области аналогичный очаг размером 2х2 см. Вне высыпаний кожа обычной окраски, влажности. Дермографизм стойкий розовый.

Результаты дополнительных обследований. Общий анализ крови от 25.02.09 г.: Нб – 128 г/л, л. – $5,2 \cdot 10^9$ /л, э. – 1%, с. – 50%, лимф. – 41%, мон. – 8%, СОЭ – 15 мм/ч.

Общий анализ мочи от 15.02.09 г.: кол-во – 60 мл, уд. вес – 1028, л. – 0–1 в п/зр, эпит. плоский – 0–1 в п/зр.

Биохимический анализ крови от 22.03.09 г.: билирубин общий – 10,3 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,1 мкмоль/л, билирубин непрямой – 8,2 мкмоль/л, общий белок – 65 г/л, общий холестерин – 2,1 ммоль/л, креатин крови – 63 мкмоль/л, Алат – 0,24 ммоль/л, Асат – 0,33 ммоль/л, щелочная фосфатаза 300 МЕ/л, С-реактивный белок – отрицательный.

Микроскопическое исследование чешуек с элементов на волосистой части головы на грибы от 24.02.09 г.; 02.03.09 г.; 11.03.09 г.; 23.03.09 г.: грибы не найдены, свечения в лампе Вуда нет.

Культуральное исследование от 26.03.09 г. – роста грибов не обнаружено.

Микробиологическое исследование мазка от 19.03.09 г.: обнаружен гемолитический стрептококк 10*1. Чувствительность к карбенициллину, ампициллину, оксациллину, цефазолину, цефатоксину, цефтриаксону, цефалексину.

При дерматоскопии выявили перифолликулярные очаги воспаления с четкими границами: шелушение в центре очагов, сосуды-запятые и точечные сосуды (Рис. 6, 7).

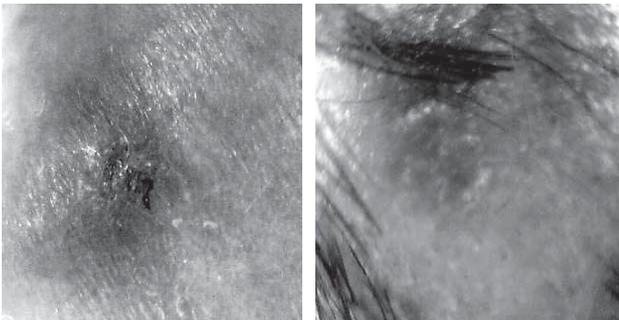


Рис. 6, 7. Перифолликулярные очаги воспаления с четкими границами. Шелушение в центре очагов, сосуды-запятые и точечные сосуды

23.03.09 г.: LE-клетки не обнаружены.

23.03.09 г. Антитела к описторхозу, токсокарозу, лямблиям не выявлены.

Анализ кала от 19.03.09 г.: острицы не обнаружены, дрожжевые грибки не обнаружены.

Копрограмма от 19.03.09 г.: дрожжевые грибки +, простейшие не обнаружены, крахмал +++, клетчатка переваренная +, остатки непереваренной пищи +.

Консультация ревматолога от 26.03.09 г., заключение: в настоящее время данных за системное заболевание нет.

На основании данных анамнеза заболевания, жизни, клинической картины и лабораторных исследований, был поставлен диагноз «хроническая пиодермия волосистой части головы: фолликулит декальвирующий».

Было назначено лечение: цефтриаксон – по 500 мг 1 раз в сутки, йогурт – по 1 капсуле 1 раз в день, тавегил – по ½ табл. один раз в день; местно на очаг: компресс (димексид, вода 1:3, 3 таблетки метронидазола), момат – 1 раз в день.

На фоне проводимой терапии отмечали улучшение состояния пациентки: в зоне очага гиперемия умень-

шилась, единичные корочки; новых элементов нет.

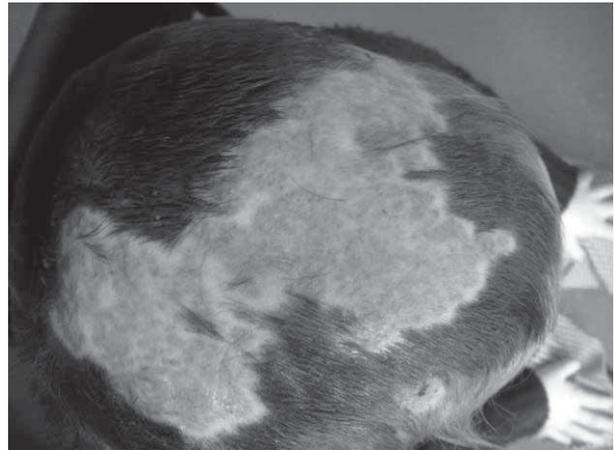


Рис. 8. Хроническая пиодермия волосистой части головы

Наблюдение №4

Больная М., 11 лет, поступила на стационарное лечение в ККВД с жалобами на высыпания на волосистой части головы. Считает себя больной в течение 4-5 месяцев, когда впервые появились высыпания, сопровождающиеся легким зудом. Медицинский работник в интернате обрабатывал наружно фукоцином, р-ром бриллиантового зеленого, мазью (название девочка не помнит). Улучшения от проводимого лечения не наступало.

Из анамнеза жизни известно, что девочка проживает в школе-интернате. На контакт идет с трудом, из общения стало понятно, что отношения со сверстниками складываются сложно. Жалуется, что ребята в интернате часто ее обижают.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Температура тела – 36,6 °С. Телосложения астенического, питания пониженного. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Пульс – 75 в минуту, ритмичный. Артериальное давление – 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме.

Процесс локализован на волосистой части головы, преимущественно в теменной области, представлен 4 эрозиями размером 1–1,5 см, а также мелкими участками рубцовой атрофии. Границы очагов резкие, кожа вокруг них не изменена. По периферии мелкие серозно-гнойные чешуйки-корки. Шейные лимфатические узлы не увеличены.

При поступлении общий анализ крови: Нб – 148 г/л, л. – $4,5 \cdot 10^9$ /л, э. – 2%, с. – 58%; лимф. – 36%, м – 4%, СОЭ – 11 мм/ч.

ИФА на сифилис – отрицательно.

Общий анализ мочи: уд. вес – 1010, цвет – желтый, л. – 0-1, эпит. кл. – 0-1.

Мазки-отпечатки на клетки Т-цанка со дна эрозий – не обнаружены.

Микроскопическое исследование чешуек с элементов на волосистой части головы: нитей мицелия не обнаружено; свечения в лучах лампы Вуда нет.

Консультация детского психолога: диагноз «невротические эксфолиации».

Рекомендовано: психотерапия в сочетании с гипнозом, физиолечение, персен – по 1 табл. × 3 раза в сутки, наблюдение у психиатра.

Исходя из жалоб, анамнеза жизни, анамнеза болезни, ежедневного наблюдения за больной (постоянно удаляет корочки с эрозий), результатов лабораторных исследований, консультации детского психолога, можно поставить диагноз «патомимия».

Проведено лечение: цефтриаксон внутримышечно – по 1 г 1 раз в сутки, супрастин – по ½ табл. 1 раз в сутки; психотерапия в сочетании с гипнозом; элетросон по седативной методике №10; персен – по 1 табл. × 3 раза в сутки, хвойно-валериановые ванны №10 через день; наружно: фукорцин на эрозии, синтомициновая эмульсия.



Рис. 9. Патомимия волосистой части головы. До лечения

На фоне проводимой терапии состояние больной значительно улучшилось. Процесс на коже полностью регрессировал, однако в дальнейшем необходимо наблюдение у врача психотерапевта во избежание рецидивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор оптимальной тактики лечения не всегда прост. Перед врачами-дерматовенерологами стоит сложная задача дифференциальной диагностики грибковой, бактериальной инфекции волосистой части головы, аутоиммунных процессов и даже психических расстройств, приводящих к кожным заболеваниям.

Для того, чтобы правильно поставить диагноз у пациентов при инфильтративно-нагноительных процессах на коже волосистой части головы, необходимо провести следующее обследование:

- подробный сбор анамнеза и выяснение времени и причины возникновения заболевания;
- полное общее клиническое обследование;
- микроскопию исследуемого материала с элементами на волосистой части головы на наличие бактерио- и микобиоты с проведением культурального исследования и определением чувствительности к антимикробным препаратам;
- дерматоскопическое исследование;
- в сомнительных случаях оправдано проведение биопсии кожи и гистологическое исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lipozencic J., Skerlev M., Orofino-Costa R., and the Tinea capitis Study Group.* A randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study of oral terbinafine and open-label, high-dose griseofulvin in children with *Tinea capitis* due to *Microsporum* species // *British J. of Dermatol.* – 2002. – Vol.146. – P. 816-823.
2. *Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В.* Диагностика микозов. – СПб.: Изд.дом СПбМАПО, 2004. – С. 63-71.
3. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. – М., 2008. – С. 95-97.
4. *Тишendorf Ф.В.* Диагноз по внешним признакам. Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике. Перевод с нем. проф. Адашкевича В.П. – М., 2008. – С. 84-85.
5. *Йоргенсен Д.Х., Пфаллер М.А.* Микробиологический справочник для клиницистов. Перевод с англ. проф. Смирнова И.В., под ред. проф. Быкова А.С. – М., 2006. – С. 86-89.
6. *Абек Д., Бургдорф В., Кремер Х.* Болезни кожи у детей, диагностика и лечение. Перевод с англ. проф. Адашкевича В.П. – М., 2007. – С. 103-107.
7. *Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Сидоренко О.А.* Современная наружная и физиотерапия дерматозов. – М., 2007. – С. 125-126, 247-250.
8. *Ключарева С.В., Курганская И.Г., Пащинина Д.А. и др.* // *Рос. журн. кож. и вен. болезней.* – 2010. – №4. – С. 32-36.
9. *Пальцев М.А., Потеекаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С.* Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. – М., 2006. – С. 419-420.
10. *Кубанова А.А., Кисина В.И.* Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей. – М., 2005. – 882 с.

Поступила в редакцию журнала 15.11.2010

Рецензент: Н.Н.Климко



СЛУЧАЙ НЕОБЫЧАЙНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МИКОЗА ГЛАДКОЙ КОЖИ

¹Шамли Н.Б. (аспирант), ¹Разнатовский К.И. (зав. кафедрой), ²Максимова М.Д. (клинический ординатор)*

¹Кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО СПб МАПО;

²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПбМАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2010

В последние годы, наряду с увеличением частоты регистрируемых случаев микозов кожи у больных с эндокринными расстройствами и с метаболическим синдромом, отмечают рост числа случаев дерматомикозов с отсутствием типичных клинических признаков [1].

Стремительное развитие фарминдустрии и появление на рынке качественно новых и удобных в использовании препаратов таких классов, как топические стероиды или цитостатики местного применения играют значительную роль в развитии этой тенденции.

Несомненно, что лабораторные методы диагностики помогают верифицировать диагноз, а иногда определяют и сам объем лечения. Своевременность и целесообразность использования лабораторных методов могут зависеть от умения клинициста заподозрить то или иное заболевание. В подавляющем большинстве случаев клинический метод диагностики приобретает решающее значение, в то время как комплекс лабораторных мероприятий играет вспомогательную подтверждающую роль в выявлении возбудителя, уточнении нозологической формы или выборе препарата для лечения.

Ключевые слова: глюкокортикостероидные гормоны, микоз гладкой кожи, мицелий гриба

AN UNUSUAL CLINICAL CURRENT OF TINEA CORPORIS MYCOSIS

**¹Shamli N.B. (postgraduate student),
¹Raznatovsky K.I. (head of the chair),
²Maksimova M.D. (clinical intern)**

¹Chair of dermatovenerology SEI APE SPB MAPE;

²Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPB MAPE, Saint-Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2010

During the recent years, along with an increase in reported cases of skin's mycosis in patients with endocrine disorders and metabolic syndrome, was marked a growth of number of cases of dermatomycoses without typical clinical symptoms [1]. The fast development of the pharmaceutical industry and the emergence of qualitatively new and

easy to use drug classes such as topical steroids or topical cytotoxic agents play a significant role in the development of this trend. There is no doubt that the laboratory diagnostic methods help to verify the diagnosis, but sometimes to define the sheer volume of treatment. Timeliness and appropriateness of the use of laboratory methods may depend on the ability of the clinician to suspect a particular disease. In most cases, the clinical method of diagnosis is crucial, while a set of laboratory activities plays a supporting role in confirming the identification of the causative agent, refining nosology, or choosing a drug for treatment.

Key words: fungal mycelia, glabrous skin mycosis, steroid hormones

Микоз гладкой кожи (*Tinea corporis*, *tinea circinata*) представляет собой грибковое заболевание кожи туловища и конечностей (за исключением крупных складок, ладоней и подошв). В некоторых случаях возможно поражение пушковых волос.

Возбудителями микоза гладкой кожи могут быть все виды грибов родов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, чаще всего – *T. rubrum*, *T. violaceum*, *M. audouinii*, *T. mentagrophytes* [2].

Поверхностный микоз гладкой кожи в отечественной литературе обычно подразделяют на две формы в зависимости от этиологии: поверхностную трихофитию и микроспорию гладкой кожи, хотя клинические проявления обоих заболеваний имеют много общего.

Поверхностная трихофития гладкой кожи [3] возникает на любых участках кожи, но чаще – на открытых (лице, шее, предплечьях), а также на коже туловища. Пятна слегка отечны, розового цвета, на их поверхности последовательно появляются мелкие пузырьки, корочки и мелкие сероватые чешуйки. В дальнейшем пятна увеличиваются путем периферического роста, могут сливаться, образуя причудливые кольцевидные и полициклические фигуры. Центр очага более бледно окрашен и шелушится, а периферическая зона в виде розового возвышающегося валика покрыта корочками и мелкими пузырьками. Субъективные ощущения отсутствуют или отмечают незначительный зуд. Поверхностная трихофития гладкой кожи протекает остро, и при рациональном лечении очаги обычно разрешаются в течение нескольких дней, если в процесс не вовлечены пушковые волосы.

Микроспория гладкой кожи [4], вызванная *M. canis*, клинически трудно отличима от поверхностной трихофитии такой же локализации. При микроспории чаще отмечают множественные очаги и более острые воспалительные явления. Почти у всех больных в процесс вовлекаются пушковые волосы.

Гладкая кожа при микроспории, вызванной *M. ferrugineum*, поражается довольно часто. Очаги могут быть только на коже без вовлечения в процесс волосистой части головы. Пятна хорошо контурируются, нередко сливаются друг с другом, образуя фигуры причудливых очертаний. У многих больных очаги представляют собой кольца, как бы вписанные одно в другое, чего обычно не отмечают при микроспории, вызванной *M. canis*. Пушковые волосы по-

* Контактное лицо: Максимова Мария Дмитриевна
Тел.: (812) 303-51-47

ражены у многих больных, что затрудняет лечение. Ногтевые пластинки при обоих видах микроспории поражаются очень редко.

Хроническая трихофития гладкой кожи взрослых описана отечественными авторами [5]. Заболевание имеет место почти исключительно у женщин; мужчины, страдающие классической формой этого микоза, как правило, имеют выраженные эндокринные расстройства. Изолированное поражение гладкой кожи при хронической трихофитии взрослых отмечают редко, обычно оно сочетается с поражением волосистой части головы, ладоней, подошв и ногтей. Источником распространения инфекции на гладкую кожу, как правило, служат очаги микоза, расположенные на волосистой части головы. Возбудителями болезни чаще всего являются *T. violaceum* и *T. tonsurans*.

При хронической трихофитии гладкой кожи очаги локализуются на коже голеней, коленных суставов, ягодиц, бедер, предплечий и реже – на лице и туловище. Высыпания носят пятнисто-чешуйчатый характер на фоне общей синюшной окраски кожи, имеют различную величину, нередко – выраженные круглые или фестончатые очертания. Пузырьки и корочки по периферии отсутствуют, иногда выявляют единичные папулезные и папуло-корочковые элементы. Субъективные ощущения отсутствуют или имеет место незначительный зуд.

Руброфития гладкой кожи [6]. Высыпания могут локализоваться на любом участке тела, чаще всего – на голенях, ягодицах, реже – на животе, спине, иногда процесс приобретает универсальный характер. Заболевание, как правило, возникает на фоне predisposing факторов, снижающих реактивность организма больного. Выделяют 3 формы заболевания: эритематозно-сквамозную, фолликулярно-узловую и инфильтративно-нагноительную.

Эритематозно-сквамозная форма характеризуется появлением воспалительных шелушащихся очагов, склонных к периферическому росту и сливанию. Образуются очаги фестончатых очертаний с прерывистыми, отечными периферическими краями синюшно-красного цвета, состоящими из папулезных элементов. Кожа в пределах очагов поражения буровато-красного цвета, шелушится, и на этом фоне располагаются единичные фолликулярные папулы красного цвета с синюшным оттенком.

Фолликулярно-узловую форму чаще наблюдают на коже плеч, предплечий, бедер и голеней, для нее характерно наличие фолликулярных папул и папулопустул.

Инфильтративно-нагноительная форма является редкой формой рубромикоза с локализацией на волосистой части головы и в области усов и бороды.

Диагностика распространенной руброфитии может быть очень трудной вследствие полиморфизма клинических проявлений заболевания, поэтому важное значение имеет лабораторное (микроскопическое и культуральное) исследование патологическо-

го материала на грибы.

Генерализованные формы руброфитии [6–8] характеризуются полиморфизмом высыпаний и значительной площадью их распространения. Они могут проявляться в виде эритемато-сквамозных, узелковых и узловатых элементов. При длительном течении руброфитии гладкой кожи приобретает выраженное клиническое сходство с другими дерматозами: экземой, псориазом, нейродермитом, параспориозом, кольцевидной гранулемой, красным плоским лишаем, дерматитом Дюринга.

В настоящей публикации представляем случай необычного клинического течения у пациентки Т., 83 лет, поступившей на обследование в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больная Т. поступила в клинику 24.06.2010 г. с жалобами на распространенные высыпания в области туловища, головы, лица, рук и ног. Считает себя больной в течение одного года, когда впервые появились зудящие высыпания в области живота. При обращении к дерматологу по месту жительства был поставлен диагноз «токсидермия». Пациентка получала наружную и системную терапию, названия которой не помнит, с незначительной и непродолжительной динамикой. В дальнейшем очаги поражения в области живота и груди продолжали экстенсивно распространяться, появились новые высыпания в области паховых складок, на спине. При очередном обращении в КВД был поставлен диагноз «вульгарный псориаз». Получала лечение, названия препаратов не помнит. Клинической динамики не отмечала.

При поступлении в НИИ им. П.Н. Кашкина патологический процесс был локализован в области волосистой части головы, носа с переходом на область правого глаза, под молочными железами, в паховых складках с переходом на область живота, в области спины, бедер, стоп. На фоне сухой кожи, нормальной окраски и температуры имелись папулы, сливающиеся в крупные (до 10–15 в диаметре) очаги, слегка инфильтрированные, правильной округлой формы, с четкими краями. Некоторые из элементов имели вид мишени или «кольца в кольце». Поверхность бляшек была покрыта крупными серыми чешуйками, как правило, по всей поверхности бляшки (Рис.1, 2).



Рис. 1, 2. Пятна округлой формы, с фестончатым краем, поверхность покрыта мелкими чешуйками

В области обеих стоп выявили пятна, с четкими границами, сливающиеся, неправильной формы, слегка инфильтрированные. Поверхность пятен шелушилась, в межпальцевых промежутках наблюдали неглубокие трещины – распространенный патологический процесс, захватывающий межпальцевые промежутки.

Все ногтевые пластинки стоп изменены в форме, желто-коричневого цвета, крошащиеся со свободного края, со значительным количеством гиперкератотических масс в ногтевом ложе.

Из анамнеза жизни известно, что женщина работала в течение 30 лет техником-рентгенологом. На пенсии с 1976 г. Из перенесенных заболеваний отмечает гепатит А, ИБС, атрофический ринофарингит, сенсоневральную тугоухость.

Клинический анализ крови от 22.06.2010: Нв. – 131 г/л, эр. – $4,33 \cdot 10^{12}/л$, л. – $12,20 \cdot 10^9$ г/л, с. – 24%; э. – 4%; лимф. – 65%; мон. – 4%; СОЭ – 35 мм/час.

Биохимический анализ крови от 25.06.2010: сахар – 5,9 ммоль/л; билирубин – 10,3 ммоль/л; АЛТ – 19 МЕ/л; АСТ – 22 МЕ/л.

Общий анализ мочи от 22.06.2010: уд. вес – 1020, реакция – 5,0, белок – отр., глюкоза – отр.; эпителий плоский – 4-3-6 в п/зр.; цилиндры – 0; бактерии ++.

При микроскопическом анализе чешуек из очагов поражения обнаружен мицелий гриба в значительном количестве (Рис. 3).

В посевах роста культуры не получено.

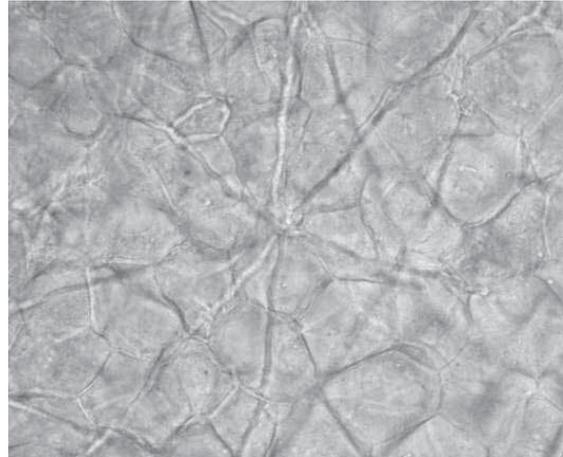


Рис. 3. При микроскопическом исследовании мицелий покрывает все поле зрения

В микологической клинике пациентка получала лечение тербинафином по 250 мг/сутки – 21 день, а также наружно – 5% салициловую мазь на очаги поражения 1 раз/сутки – 5 дней; в дальнейшем – крем тербинафин на очаги поражения 1 раз/сутки – 14 дней, на трещины межпальцевых промежутков – раствор анилиновых красителей (фукорцин) 1 раз в 2 дня в течение 6 дней.

Больная выписана под наблюдение дерматолога по месту жительства в удовлетворительном состоянии с полным разрешением элементов кожной сыпи и вторичной гиперпигментации в очагах поражения. Пациентке рекомендовали продление системной антифунгальной терапии в прежнем объеме, а также назначили аэвит по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 30 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время наиболее практичной является этиологическая классификация дерматомикозов, согласно которой их подразделяют на: 1) обусловленные дерматомицетами; 2) обусловленные дрожжеподобными грибами и 3) обусловленные плесневыми грибами. В особую группу выделяют глубокие и системные микозы, которые, однако, не относят к заболеваниям кожи. Наблюдаемые при этих заболеваниях изменения кожи, как правило, не являются ведущим симптомом болезни, не имеют каких-либо строго специфичных клинических признаков, и диагноз устанавливают на основании данных лабораторного обследования больного.

Внутри этиологической классификации грибковые заболевания кожи, в свою очередь, подразделяют на различные клинические формы с учетом локализации патологического процесса и особенностей его течения.

Широкое и бесконтрольное использование глюкокортикостероидных гормонов, особенно для наружного применения в форме мазей или кремов, может существенно изменять клиническую картину микозов и затруднять их диагностику. Чаще всего

это имеет место при использовании кремов и мазей, содержащих сильнодействующие фторированные глюкокортикостероиды, реже – гидрокортизон. Общее использование гормонов также изменяет течение микозов, хотя в меньшей степени, чем наружное.

У пациентов обычно анамнез болезни типичен. Они начинают лечение очагов микоза самостоятельно или по рекомендации врача, поставившего неправильный диагноз; реже – это происходит у больных, получающих лечение гормонами, иногда в сочетании с цитостатиками по поводу каких-либо системных заболеваний.

Вначале смазывание очагов микоза глюкокортикостероидными мазями или кремами приводит к резкому уменьшению зуда и почти полному исчезновению воспалительных явлений, как у данной пациентки. Прекращение лечения вызывает быстрый рецидив болезни, что вновь заставляет больного использовать глюкокортикостероиды. Этот процесс может длиться в течение длительного периода времени (до нескольких месяцев). Дальнейшее использование топических стероидов в значительной мере изменяет клиническую картину истинного заболевания и имитирует такие дерматозы, как токсидермия или псориаз. У наблюдаемой нами пациентки выставляли различные диагнозы с дальнейшим применением неспецифической терапии. В одном из дерматологических отделений был установлен синдром псориагической триады или описание кожного статуса соответствовало токсидермии.

Чаще всего глюкокортикостероидными кремами лечат микозы паховых и подмышечных складок, лица, кистей рук. В паховых и подмышечных складках постепенно формируется гиперпигментация кожи, и появляются стойкие узелки, не исчезающие при смазывании кортикостероидными мазями; могут возникнуть атрофические рубцы. На лице клиническая картина микоза при длительном использовании глюкокортикостероидных мазей может приобретать черты периорального дерматита (люповидные акне). В этих случаях появляются мелкие буровато-красные узелки и пустулы; кожа становится атрофичной, бурой, на ней возникают телеангиэктазии. Иногда на участках измененной кожи на лице, в

складках и на кистях рук сохраняются типичные для микоза кольцевидные воспалительные высыпания. Наиболее частой причиной микоза кожи лица является *T. rubrum*, и у этих больных, как правило, имеется микоз и онихомикоз кистей. Для установления правильного диагноза необходимо рекомендовать больному отказаться от использования глюкокортикостероидных кремов или мазей на несколько дней. За это время очаги микоза, как правило, приобретают более или менее типичный вид, и в соскобах с них при микроскопическом исследовании можно обнаружить мицелий гриба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для верификации диагноза необходим этапный диагностический алгоритм с обязательным комплексом лабораторных исследований, включающих в себя микроскопическое и культуральное исследования, позволяющие не только верифицировать клинический диагноз, но и определить тактику и объем предполагаемой терапии. Зачастую, выбор самой антифунгальной терапии также зависит от результатов лабораторных исследований, а отсутствие микологического обследования может привести к неэффективности проводимой терапии и/или формированию резистентно-устойчивых штаммов. Так, например, некоторые грибы рода *Candida* нечувствительны к азолам (*C. krusei* и *C. glabrata*), вследствие чего лабораторная диагностика должна непременно включать в себя культуральное исследование.

Однако в практике дерматолога большое значение имеет клинический метод диагностики. Знание особенностей клинической картины, знакомство с принципами лабораторной диагностики, правилами забора материала помогают избежать диагностических ошибок и неэффективности проводимой терапии.

В данном конкретном случае особенности клинических проявлений заболевания позволили заподозрить и поставить диагноз «микоз гладкой кожи», а также провести дальнейший алгоритм верификации диагноза, ставшего основой дальнейшей терапии, которая завершилась полным выздоровлением пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaigi G., Katoun M.R. Les mycoses du pied chez le diabétique : étude prospective de 150 patients // J. of Medical Mycology. – 2009. – Vol.19, Issue 1. – P. 29-33.
2. Елинов Н.П. Дерматомицеты (лекция). – СПб., 2010. – 48 с.
3. Cheikhrouhou F., Makni F., et al. La maladie dermatophytique: revue de la littérature // J. of Medical Mycology. – 2010. – Vol.20, Issue 1. – P. 61-69.
4. Piérard G.E., Arrese J.E., Piérard-Franchimont. Dermatophytoses partagées entre l'homme et l'animal // Ann. Méd. Vét. – 2001. – Vol.145. – P. 184-188.
5. Fékih N. El., Faza'a B., Zouari B., et al. Les dermatoses professionnelles // Hanspeter Rast 12e édition remaniée. – 2009. – P. 22-23.
6. Fathallah Akila, Dr. Saghrouni Fatma. Le diagnostic des mycoses superficielles // Tunis, 2008.
7. Родионов А.Н. Справочник по кожным и венерическим болезням. 3-е издание. – СПб.: Питер. – 2005. – 464 с.
8. <http://www.atlas-dermato.org/cours/mycose.htm>

Поступила в редакцию журнала 06.10.2010

Рецензент: В.Г. Корнишева

КОНТАМИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА *CANDIDA SPECIES* ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

¹Корнишева В.Г. (проф. кафедры),
²Зверьякина Е.Н. (врач-дерматовенеролог)*

¹Кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО СПб МАПО,
²НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ
ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Корнишева В.Г., Зверьякина Е.Н., 2010

Обследовано 42 больных в возрасте от 17 до 59 лет с атопическим дерматитом, из них 75% – в состоянии средней тяжести. У 29 пациентов (69%) выявили дисбиоз кишечника, при этом у 13 (30,9%) из них пролиферация *Candida spp.* в кишечнике составила более 10⁴ КОЕ/г. В 40-59% случаев контаминацию грибами наблюдали у больных, имевших сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (дискинезию желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника) вне обострения. Колонизация кишечника грибами рода *Candida* была одной из причин, способствующих частому рецидивированию атопического дерматита, и предрасполагала к более частому поражению кожи век и периорбитальной области. Коррекция дисбиоза кишечника является необходимым и перспективным направлением в терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, дисбиоз, *Candida*.

CONTAMINATION OF INTESTINES BY *CANDIDA* SPECIES AT ATOPIC DERMATITIS

¹Kornisheva V.G. (professor of the chair)
²Zveryakina E.N. (dermatovenerologist)

¹Chair of dermatovenerology SEI APE SPb MAPE,
²Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE
SPb MAPE, Saint-Petersburg, Russia

© Kornisheva V.G., Zveryakina E.N., 2010

42 patients aged 17 to 59 years with atopic dermatitis, 75% of them – in a state of moderate severity have been examined. At 29 patients (69%) was revealed the intestines' dysbiosis, while at 13 (30,9%) of them the proliferation of *Candida spp.* in the intestines was more than 10⁴ CFU/g. In 40-59% cases the fungi's contamination was observed in patients who had concomitant diseases of the gastrointestinal tract (biliary dyskinesia, chronic gastroduodenitis, irritable intestine syndrome) without exacerbation. Colonization of the intestines by *Candida* was one of the reasons which contribute the frequent recurrence of atopic dermatitis, and predisposed to more frequent lesion of eyelid skin and the periorbital region. The correction of intestinal dysbiosis is a necessary and promising direction in the therapy of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, *Candida*, dysbiosis

* Контактное лицо: Зверьякина Елена Николаевна
Тел.: (812) 303-51-40

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц генетической предрасположенностью к атопии, имеющей рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующейся экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям. В течение последних десятилетий отмечают прогрессирующий рост заболеваемости АД. Дерматоз, начинаясь в раннем детском возрасте, периодически обостряется. Сменяются периоды обострения на периоды ремиссии; 77-91% взрослых продолжают страдать от АД, начавшегося в детском возрасте [1]. Очаги фокальной инфекции, так же как и поражение желудочно-кишечного тракта, отягощают течение АД. В настоящее время в патогенезе дерматозов аллергического генеза значительную роль отводят триггерным факторам (бактериальным, микогенным, герпетическим и цитомегаловирусным инфекциям), а также дисбиозу кишечника с повышенной пролиферацией патогенной и условно-патогенной биоты [2]. Доказана роль дисбиоза кишечника в увеличении тяжести течения дерматоза у детей [3]. Одним из наиболее распространенных микроорганизмов, сопутствующих человеку, является *Candida albicans*, влияние которой на тяжесть АД остается неясной.

Цель исследования – изучить колонизацию кишечника *C. albicans* и оценить влияние контаминации грибами на течение и степень тяжести АД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 42 больных с АД (20 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 17 до 59 лет (средний возраст – 22 года). Практически все пациенты (81%) страдали АД с первых месяцев жизни. Более чем у половины больных наблюдали непрерывно рецидивирующее течение дерматоза с короткими ремиссиями. У всех пациентов процесс был распространенным. Эритемато-сквамозные высыпания с инфильтрацией, лихенификацией, экскориациями, участками мокнутия имелись на коже конечностей и туловище. Дермато-респираторный синдром был у 9 (21,4%) больных (аллергический ринит – у 7 и бронхиальная астма – у 2); хронический аллергический конъюнктивит, аллергический блефарит, аллергический вульвит – у 20% обследованных лиц. У 35% больных была выявлена наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в клинику 75% больных были в состоянии средней тяжести. У всех пациентов заболевание сопровождалось интенсивным зудом, который иногда носил приступообразный характер, особенно – в ночное время. На момент обследования

все больные находились в фазе обострения. Тяжесть течения АД оценивали по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). У 17 пациентов с тяжелым течением заболевания этот индекс составил $55,0 \pm 7,9$ баллов, у 25 больных со средней тяжестью течения АД – $35,2 \pm 9,8$ баллов. У 6 больных имела место вторичная пиококковая инфекция, осложнявшая течение АД. При обследовании в клинике у всех больных выявили заболевания желудочно-кишечного тракта.

На момент поступления в стационар сопутствующие заболевания находились в фазе ремиссии или умеренного обострения.

У всех пациентов исследовали кал на дисбиоз. Результаты представлены в таблице №1.

Таблица №1

Микробоценоз кишечника у пациентов с atopическим дерматитом

Отклонение от нормы показателей микробоценоза кишечника	Количество пациентов	
	абс.	%
Снижение бифидобактерий ($<10^7$)	3	7
Снижение молочнокислых бактерий (лактобацилл) ($<10^7$)	2	4,7
Снижение общего количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью ($<10^8$)	6	14
Присутствие лактозонегативных эшерихий ($>10^5$)	2	4,7
Повышение содержания условно-патогенных энтеробактерий (<i>Citrobacter</i> и др.) ($>10^4$)	7	16,6
<i>Klebsiella</i> sp. ($>10^4$)	8	19
Гемолизующие кокки (<i>S. aureus</i> и др.) (в любом количестве)	4	9,5
<i>Candida</i> spp. ($>10^4$)	13	30,9
Всего пациентов с дисбиозом кишечника	29	69

У 29 пациентов (69%) выявили дисбиоз кишечника, из них у 13 пациентов (30,9%) пролиферация *Candida* spp. в кишечнике была более 10^4 КОЕ/г. У половины больных грибы находились в ассоциации с условно-патогенной бактериобиотой – *Citrobacter* sp., *Klebsiella* sp. (УПБ). Таким образом, пролиферацию *Candida* spp. обнаружили почти у половины больных АД, имевших дисбиоз кишечника.

Проанализировали наличие дисбиоза и контаминацию кишечника *Candida* spp. в зависимости от имеющихся сопутствующих заболеваний. Дискинезию желчевыводящих путей и хронический холецистит выявили у 25 пациентов, у 23 (92%) из них – дисбиоз кишечника и у 10 (40%) – контаминацию кишечника *Candida* spp., которая составляла более 10^4 КОЕ/г. Из 17 пациентов с хроническим гастроэнтеритом и синдромом раздраженного кишечника (диарейный вариант – у 2 пациентов, вариант запоров – у 2, смешанный вариант – у 5) дисбиоз кишечника наблюдали у 16 (94%), из них у 10 (59%) – контаминацию кишечника *Candida* spp. Из 8 больных с интестинальным лямблиозом дисбиоз кишечника выявили у 6, контаминацию кишечника *Candida* spp. – у 1 (12,5%). Дисбиоз кишечника не обнаружили у 5 больных с АД и нарушением минерального обмена в почках и у 4 – с хроническим тонзиллитом.

Таким образом, при АД дисбиоз с контаминацией кишечника *Candida* spp. отмечали в 40-59% случаев

у больных с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (дискинезией желчевыводящих путей, хроническим гастроэнтеритом и синдромом раздраженного кишечника).

Для выявления влияния имеющегося дисбиоза кишечника на течение АД был проведен сравнительный анализ частоты рецидивирования АД у следующих групп больных: 1 группа – с контаминацией кишечника *Candida* spp. (13); 2 группа – пациенты с нормальными показателями микробиоты кишечника (13). У трех больных 1 группы отмечали непрерывно рецидивирующее течение АД, у 10 – по два сезонных обострения в год (с необходимостью госпитализации). У больных 2 группы рецидивы АД были реже (1-2 обострения в год) и протекали легче. В половине случаев пациенты получали лечение амбулаторно. У одного больного была стойкая ремиссия в течение 15 лет. Таким образом, имеющаяся контаминация кишечника *Candida* spp. была одной из причин, способствующих частому рецидивированию АД.

Проанализировали наличие дисбиоза с пролиферацией *Candida* spp. у 6 больных АД, получавших по поводу присоединения вторичной инфекции антибиотиков (пенициллинового ряда, цефалоспорины). У всех пациентов выявили дисбиоз кишечника и у 4 из них – дисбиоз с пролиферацией *Candida albicans*.

Исследовали степень тяжести клинических проявлений дерматоза в зависимости от наличия или отсутствия контаминации кишечника грибами. Индекс SCORAD у больных 1 группы составил $47,0 \pm 6,9$ баллов, 2 группы – $51,0 \pm 4,9$ баллов ($p > 0,05$). Из клинических особенностей у больных 1 группы, имевших контаминацию кишечника грибами, следует отметить более частое, чем у больных 2 группы, поражение кожи век и периорбитальной области с явлениями отека и гиперемии, сочетающиеся с аллергическим конъюнктивитом (у 9 из 13 больных 1 группы и у 4 из 13 пациентов 2 группы). Таким образом, дисбиоз кишечника с пролиферацией грибов не оказывал влияния на степень тяжести обострения АД, но предрасполагал к более частому поражению кожи век и периорбитальной области, которое сочеталось с аллергическим конъюнктивитом.

ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании 42 больных с АД у 69% выявили дисбиоз кишечника, почти у половины из них дисбиоз был с пролиферацией *Candida* spp. Дисбиоз кишечника – это клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [4]. Основная функция нормобиоты кишечника заключается в поддержке неспецифических защитных реакций и стимуляции ассоциированной с ним иммунной системы. Иммуномодулирующие механизмы обеспечиваются бифидо- и лактобактериями, причем последние ока-

зывают стимулирующий эффект на уровне системного иммунитета [5]. Основные направления деятельности нормальной микробиоты в обеспечении нормального иммунного ответа: изменение иммуногенности чужеродных белков путем протеолиза; снижение секреции медиаторов воспаления в кишечнике; снижение интестинальной проницаемости и направление антигена к пейеровым бляшкам. Эти же эффекты реализуются в пробиотических препаратах [6]. Дефицит облигатных бифидум-бактерий и лактобацилл создает условия для адгезии на слизистой оболочке кишечника условно-патогенной бактериобиоты. Носительство УПМ в кишечнике у 29 обследованных больных при обострении АД не вызывало желудочно-кишечных расстройств, но поддерживало прогрессирование дерматоза, так как колонизация кишечника условно-патогенными бактериями повышала риск бактериальной сенсibilизации у больных с аллергиями. У половины пациентов обнаружили дисбиоз с пролиферацией *C. albicans*. **Кандидозный дисбиоз – это увеличение представительства *Candida* spp. в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне устойчивого дефицита нормальной бактериобиоты [3]. Развитию грибов в кишечнике способствовало применение антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии у больных с АД.**

Имеющиеся сопутствующие заболевания ЖКТ у обследованных больных с АД сочетались в 40-59% случаев с дисбиозом кишечника и колонизацией *Candida* spp. Наличие гастродуоденита с пониженной кислотностью создавало благоприятные условия для развития кандидозного дисбиоза вследствие развития ахлоргидрии, способствующей размножению грибов на слизистой оболочке. Заболевания билиарной системы (дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит) создавали благоприятную среду для размножения микроорганизмов и способствовали поражению кишечника грибами.

У половины больных (7) *Candida* spp. находились в ассоциации с УПБ. По частоте встречаемости

данных микст-инфекций можно предположить, что в формировании этих ассоциаций лежит взаимное усиление патогенности условно-патогенных грибов и бактерий. Увеличение содержания УПБ привело к снижению числа анаэробных представителей облигатной микробиоты, таких как бифидо- и лактобациллы.

Контаминация кишечника *Candida* spp. была одной из причин, способствующих более частому рецидивированию АД у больных с дисбиозом, по сравнению с больными, не имеющими такового. *Candida* spp. могут быть причинными аллергенами за счет маннана клеточной стенки и протеинов цитоплазмы, включая кислую протеазу *C. albicans*, индуцирующих аллергические реакции немедленного, иммунокомплексного и замедленного типов [7]. Сенсibilизацию к аллергену *C. albicans* при контаминации кишечника *Candida* spp. обнаружили в 50% случаев при АД у детей [8]. *Candida*-носительство в кишечнике от $7,0 \cdot 10^2$ до $7,7 \cdot 10^3$ КОЕ/г может вызывать накопление IgG и реактивных антител к *C. albicans*. С нарастанием уровня обсемененности фекалий грибами увеличивается степень сенсibilизации организма [7]. Таким образом, более частое рецидивирование АД, очевидно, связано с имеющейся сенсibilизацией к *C. albicans* у больных с кандидозным дисбиозом, а пролиферация грибов при АД предрасполагала к более частому поражению кожи век и периорбитальной области, что, в свою очередь, косвенно доказывало наличие аллергии к *C. albicans*.

Полученные нарушения кишечного биоценоза ведут к возрастанию частоты и длительности рецидивов АД, поэтому такие больные подлежат обследованию на наличие дисбиоза кишечника, при выявлении которого целесообразно назначение про- и пребиотиков – препаратов, способствующих восстановлению естественной антимикробной резистентности слизистой оболочки кишечника. Коррекция дисбиоза кишечника является необходимым и перспективным направлением в лечении аллергодерматозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни. – Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Федорова Ю.С., Васенова В.Ю., Аниховская И.А. Патология ЖКТ и эндотоксиновая агрессия в патогенезе атопического дерматита // Тезисы 2 Форума Медицины и Красоты НАДК. – М., 2009.
3. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит, типы течения, принципы терапии. – Екатеринбург: Из-во Уральского университета, 2000. – 267 с.
4. Шевяков М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // Лечащий врач. – 2007. – №6. – С. 10-14.
5. Orrhage K., Nord C.E. Bifidobacteria and lactobacilli in human health // Drugs Exp. Clin. Res. – 2000. – Vol.26, №3. – P. 95-111.
6. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза // Лещий врач. – 2009. – №9. – С. 9-13.
7. Лебедева Т.Н. Патогенез аллергии к CANDIDA SPECIES (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т.6, №1. – С. 3-8.
8. Маркин А.В., Корнишева В.Г., Горланов И.А. Вторичная пиококковая инфекция и пролиферация грибов рода *Candida* в кишечнике при атопическом дерматите у детей // Современная микология в России. Первый съезд микологов. Тезисы докладов. – М., 2002. – С.328.

Поступила в редакцию журнала 25.10.10

Рецензент: М.А.Шевяков

УДК 616.992.282:616329

ХАРАКТЕР АССОЦИИАЦИИ *CANDIDA* — *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Гаджиева С.В. (ассистент кафедры),
Мурадова С.А. (старший преподаватель
кафедры), Гурбанов А.И.
(доцент кафедры)*

Кафедра микробиологии и иммунологии
Азербайджанского Медицинского Университета,
Баку, Азербайджан

© Коллектив авторов, 2010

Гастродуоденальная патология, вызванная H. pylori, остается актуальной проблемой современной медицины. В последнее время внимание исследователей привлекает микробная ассоциация, обнаруженная вместе с H. pylori. Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации Candida с H. pylori при гастродуоденальных патологиях. Было исследовано 116 больных с гастроинтестинальной патологией – с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, раком желудка. Проводили бактериологическое и микологическое исследования желудочного сока и биопсийного материала.

У 116 больных выделили 44 культуры (37,9%) H. pylori, в виде монокультуры – 4,5%, в составе микробной ассоциации из двух, трех и более компонентов – 95,5%. Причем, в 35 из 44 случаев (79,5%) обнаружили ассоциацию грибов рода Candida. При этом ассоциации Candida с H. pylori выявили в 66,7%, 87,5%, 84,2% и 50% случаев при хронических гастритах, язве желудка и 12-перстной кишки и раке желудка соответственно. Требуются дальнейшие исследования по изучению ассоциации Candida с H. pylori с целью выяснения характера взаимоотношений данных микроорганизмов в патогенезе гастроинтестинальных заболеваний.

Ключевые слова: *Candida*, *Helicobacter pylori*, гастродуоденальная патология

CANDIDA – *HELICOBACTER PYLORI* ASSOCIATION IN PATIENT WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Hajieva S.V. (assistant lecture of the chair),
Muradova S.A. (senior lecturer),
Qurbanov A.I. (associate professor)

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

© Collective of authors, 2010

Gastroduodenal pathology caused by Helicobacter pylori one of

* Контактное лицо: Курбанов Акиф Ирзахан оглы
Тел.: (99412) 495 49 78

more significant problems of present-day medicine. Aim of investigation was studying of association Candida with H. pylori on gastroduodenal pathology. Biopsy specimen and gastric juice from 116 patients with gastroduodenal pathology were investigated. 4,5% of isolated H. pylori strains were as monoculture and 95,5% as composition of different associations. Candida – H. pylori association is revealed 79,5%, as well as these associations is found on gastritis, gastric ulcer, duodenal ulcer and gastric cancer according to 66,7%, 87,5%, 84,2% and 50% cases. These results may be possible on the treatment of H. pylori-associated diseases.

Key words: *Candida*, gastroduodenal pathology, *Helicobacter pylori*

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина признает основную роль *H. pylori* в патогенезе хронического антрального гастрита, язвенной болезни, рака желудка [1]. В современных исследованиях, с развитием взглядов на роль *H. pylori* в патогенезе гастродуоденальных болезней, постепенно возрастает интерес изучения этих бактерий в ассоциативных отношениях с другими микроорганизмами.

Давно сформировалось устойчивое убеждение о непригодной среде желудка для микроорганизмов. Относительная малочисленность культивируемых бактерий и антибактериальные условия внутрижелудочной среды привели к этому убеждению. Микробы, поступающие в желудок, погибают в нем за счет высокого бактерицидного действия желудочного сока [2]. Желудок имеет специфическую микробиоту. В толще слизи желудка обнаруживают лактобактерии, стрептококки, стафилококки, микрококки, а также хеликобактер и грибы рода *Candida*. Функциональные и органические изменения в слизистой оболочке желудка приводят к изменению состава его микробиоты [3].

В научной литературе муссируют роль *H. pylori* в формировании желудочной микробиоты, но результаты разных исследователей противоречивы. Если у детей с хроническим гастритом, не связанным с *H. pylori*, в слизистой оболочке желудка встречаются бифидо- и лактобактерии, то у детей, с *H. pylori*-связанным гастритом, указанные бактерии в слизистой оболочке желудка отсутствуют [4]. С другой стороны, экспериментально показано, что *H. pylori* не действует на микробоценоз желудка, то есть на микробиоту желудка – между *H. pylori*-зараженных и незараженных мышей значительных различий в микробиоте не обнаруживают [5]. Установлено, что обострение *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей сопровождается выраженными нарушениями в составе биоты толстой кишки. Эти нарушения проявляются уменьшением анаэробной микробиоты и увеличением роста условно-патогенных микробов и, в частности, *Candida* spp. [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали микробиоту биоптата, желудочного сока и резекционного материала, взятого при гастродуоденоскопии, у 44 больных, у которых был выявлен

H. pylori, с диагнозами «хронический гастрит», «рак желудка», «язва желудка и 12-перстной кишки». Микробиоту материалов изучали классическими бактериологическими методами. Получение чистой культуры и ее идентификацию проводили в аэробных и микроаэрофильных условиях при 37 °С в течение 3–7 дней. В исследованиях использовали Бруцелла-агар, смешанный с 5%-ной консервированной человеческой или дефибрированной бараньей кровью, хеликобактер-агар, мясопептонный агар, кровяной агар, среду Сабуро и сахарный бульон. Полученные культуры после инкубации идентифицировали по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении патологического материала, взятого от 44 больных с хеликобактерной гастроинтестинальной патологией, *H. pylori* был обнаружен в 95,5% случаях в ассоциациях с другими микроорганизмами и лишь в 4,5% случаях – в монокультуре. В таких ассоциациях были грибы рода *Candida*, *Escherichia coli*, *Micrococcus* spp., *Proteus* spp., *Bacillus* spp., *Staphylococcus* spp. и другие микроорганизмы. Ассоциации *H. pylori* с другими микроорганизмами показаны в таблице 1.

Таблица 1.

Частота ассоциации *H. pylori* с разными микроорганизмами при гастроинтестинальной патологии

<i>H. pylori</i> (монокультура)	<i>Candida</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Micrococcus</i> spp.	<i>Bacillus</i> spp.
2 (4,5%)	35 (79,5%)	18 (40,9%)	5 (11,4%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)

Как видно из таблицы, *H. pylori* встречается в 79,5% случаев в ассоциации с *Candida* spp., в 40,9% – с *Escherichia coli*, в 11,4% – с *Proteus* spp., в 4,5% – с *Staphylococcus* spp., в 2,3% – с *Micrococcus* spp. и в 2,3% – с *Bacillus* spp. Также установили состав двух- и трехкомпонентных ассоциаций, где была определена встречаемость *H. pylori* с другими микроорганизмами. Обнаружили, что *H. pylori* с *Candida* spp. встречается в 34,1% случаях, причем в этой ассоциации часто участвуют условно-патогенные бактерии (табл. 2).

Таблица 2.

Особенности ассоциации *H. pylori* – *Candida*

<i>H. pylori</i> – <i>Candida</i> spp.	<i>H. pylori</i> – <i>Candida</i> spp. – <i>E. coli</i>	<i>H. pylori</i> – <i>Candida</i> spp. – <i>Proteus</i> spp.	<i>H. pylori</i> – <i>Candida</i> spp. – <i>Micrococcus</i> spp.
34,1%	31,8%	11,4%	2,3%

При изучении состава микробиоты патологического материала, взятого у больных с патологией пищеварительного тракта (хронический гастрит, рак желудка, язва желудка и 12-перстной кишки), почти во всех случаях *H. pylori* обнаруживали в ассоциации с микроорганизмами, относящимся к нормальной микробиоте желудка. *H. pylori* в монокультуре выявили лишь в материале, взятом при язвах желудка

(6,3%) и раке желудка (16,7%). *H. pylori* в ассоциации с *Candida* spp. выделили при гастритах в 66,7% случаев, при язве желудка – в 87,5%, при язве 12-перстной кишки – 84,2%, при раке желудка – в 50% (табл. 3).

Таблица 3.

Особенности ассоциации *H. pylori* с другими микроорганизмами при различных гастродуоденальных патологиях

Название болезни	<i>H. pylori</i> (монокультура)	<i>H. pylori</i> + <i>Candida</i> spp.	<i>H. pylori</i> + <i>E. coli</i>	<i>H. pylori</i> + <i>Proteus</i> spp.	<i>H. pylori</i> + <i>S. aureus</i>
Хронический гастрит	–	2(66,7%)	1(33,3%)	–	1(33,3%)
Язва желудка	1 (6,2%)	14 (87,5%)	7(43,7%)	1 (6,2%)	1 (6,2%)
Язва 12-перстной кишки	–	16 (84,2%)	8(42,1%)	3(15,8%)	–
Рак желудка	1(16,7%)	3(50%)	2(33,3%)	1(16,7%)	–

Как видно из таблицы, *H. pylori* часто встречается в ассоциации с *Candida* spp. В связи с этим изучали микробный состав этой ассоциации в материале от 35 больных, у которых были обнаружены *Candida* spp. (табл. 4).

Таблица 4.

Особенности ассоциации *H. pylori* — *Candida* spp. при различных гастродуоденальных патологиях

Название болезни	<i>H. pylori</i> – <i>Candida</i> spp.	<i>H. pylori</i> – <i>Candida</i> spp. – <i>E. coli</i>	<i>H. pylori</i> – <i>Candida</i> spp. – <i>Proteus</i> spp.	<i>H. pylori</i> – <i>Candida</i> spp. – <i>Micrococcus</i> spp.
Хронический гастрит	1 (50%)	1 (50%)	–	–
Язва желудка	5 (35,7%)	7 (50%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)
Язва 12-перстной кишки	7 (43,7%)	6 (37,5%)	3 (18,7%)	–
Рак желудка	2 (66,7)	–	1(33,3%)	–
Итого	15	14	5	1

Установили, что при хронических язвах *H. pylori* в ассоциации с *Candida* spp. встречался в 5,1% случаев, при язве желудка – в 51,3%, при язве 12-перстной кишки – в 41,02%, а при раке желудка – в 2,6%. Таким образом, при язвах желудка и 12-перстной кишки ассоциацию *H. pylori* — *Candida* spp. обнаружили в 45% случаев, *Candida* spp. — *H. pylori* — *E. coli* – в 40%, а *Candida* spp. — *H. pylori* — *Proteus*, *Candida* spp. — *H. pylori* — *Staphylococcus* и *Candida* spp. — *H. pylori* — *Micrococcus* – в 5%. При язве 12-перстной кишки также наблюдали похожую картину. Так, ассоциации *Candida* spp. — *H. pylori* выявили в 43,7% случаев, *Candida* spp. — *H. pylori* — *E. coli* – в 37,5%, а *Candida* spp. — *H. pylori* — *Proteus* – в 18,75%.

Таким образом, при гастродуоденальных патологиях, вызванных *H. pylori*, эту бактерию часто обнаруживают в ассоциации с *Candida* spp. Наши результаты соответствуют данным, полученным другими исследователями, согласно которым при изучении желудочного сока при гастрите, язвенных болезнях желудка и 12-перстной кишки ассоциация *H. pylori* и *Candida* spp. имела место у 24% больных. Интересно, что по встречаемости *Candida* spp. занимают вто-

рое место после *H. pylori* – их обнаруживали у 27,6% больных [7]. При цитологическом изучении слизистой оболочки желудка у больных при осложненной перфоративной гастродуоденальной язве установили корреляционную зависимость между размером перфоративной язвы и количеством хеликобактерий, а также *Candida* spp. Авторы считают важным определить существование *Candida* spp. в материале больных при долго незаживающих язвенных дефектах или рецидивирующих язвах [8,9].

Объяснить причину частой ассоциации *H. pylori* — *Candida* spp. при гастродуоденальных патологиях сложно. Некоторые авторы объясняют этот факт сложной симбиотической связью между *H. pylori*

и *Candida* spp. [7]. С другой стороны, использование антихеликобактерных антибактериальных препаратов в лечении гастродуоденальных болезней приводит к дисбиотическим нарушениям нормальной микрофлоры и, соответственно, к колонизации *Candida* spp. [10].

ВЫВОДЫ

Согласно полученным данным, при язвах желудка и 12-перстной кишки ассоциации *H. pylori* — *Candida* spp. встречаются достаточно часто. Поэтому при лечении хеликобактериозов целесообразно применение антифунгальных препаратов в профилактических, а также в лечебных целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cats A.* Helicobacter pylori: A true cancerogen? // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol.10. – P. 447-450.
2. *Чернин В.В., Базлов С.Н., Червинец В.М.* Рецидив язвенной болезни и дисбактериоз гастродуоденальной зоны // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2004. – №6. – С. 58-62.
3. *Чернин В.В., Базлов С.Н., Червинец В.М.* Рецидив язвенной болезни и дисбактериоз гастродуоденальной зоны // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2004. – №6. – С. 58-62.
4. *Казимирова А.А., Волоснико Д.К.* Микробиоценоз желудка при хроническом гастрите у детей // Журн. микробиол. – 2007. – №2. – С. 71-75.
5. *Tan M.P.* Chronical *Helicobacter pylori* infection does not significantly alter the microbiota of the murine stomach // App. Environ. Microbiol. – 2007. – Vol.73. – P. 1010-1013.
6. *Сичинава И.В., Каннер Е.В., Горелов А.В.* Эффективность препарата лактулозы в профилактике антибиотикоассоциированных диарей у детей, получающих антихеликобактерную эрадикационную терапию // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т.4, №3. – С. 39-45.
7. *Lee D.G., Kim P.I., Park Y., et al.* HP derived from the amino terminal region of *Helicobacter pylori* ribosomal protein L1 exerts its antifungal effects by damaging the plasma membranes of *Candida albicans* // J. Pept. Sci. – 2002. – Т.8, №8. – P. 453-460.
8. *Мидленко В.И., Чарышкин А.А.* Патогенетическое влияние хеликобактерной инфекции и *Candida albicans* на развитие осложнений у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – №6. – С. 51-53.
9. *Bollo J., Carillo E., Lupu I., et al.* Gastric perforation associated with *Candida* infection // Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol.32, №7. – P. 499-501.
10. *Karczewska E., Wojtas I., Sito E., et al.* Assessment of co-existence of and *Candida* fungi in diseases of the upper gastrointestinal tract // J. Physiol. Pharmacol. – 2009. – Vol.60, Suppl. 6. – P. 33-39.

Поступила в редакцию журнала 06.07.2010

Рецензент: И.А. Босак



МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРО- ТЕЗНЫХ СТОМАТИТОВ У ЛИЦ, ПОЛЬЗУЮЩИХСЯ СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ НА ОСНОВЕ «ФТОРАКСА» И «ЛИТЬЕВОГО ТЕРМО- ПЛАСТА МЕДИЦИНСКОЙ ЧИСТОТЫ»

¹Сафаров А.М.* (доцент кафедры),
²Байрамов Р.Б. (старший преподаватель),
²Гурбанова С.Ф. (ассистент кафедры)

¹Кафедра ортопедической стоматологии; ²Кафедра
микробиологии и иммунологии, Азербайджанский
Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

© Коллектив авторов, 2010

Целью данного исследования было изучение частоты колонизации фтораксных и термопластных протезов микроорганизмами – *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*. Была выявлена высокая частота колонизации слизистой оболочки ротовой полости микроорганизмами у пациентов, использующих протезы «фторакс». Несмотря на высокую колонизацию термопластных протезов микроорганизмами, у пациентов, их использующих, была выявлена меньшая высеваемость микроорганизмов со слизистой оболочки и меньшее развитие стоматитов.

Ключевые слова: патология слизистой оболочки рта, протезы, стоматит, *C. albicans*, *S. aureus*, *S. mutans*

MICROBIOLOGICAL PECULIARITIES OF DEN- TURE STOMATITIS AT THE PERSONS USING DE- MOUNTABLE ARTIFICIAL PROSTHESIS «FTORAX» AND «TERMOPLAST»

¹Safarov A.M. (associate professor),
²Bayramov R.B. (senior lecturer), ²Gurbanova
S.F. (assistant lecturer of the chair)

¹Chair of Orthopedic Stomatology; ²Chair of
Microbiology and Immunology Azerbaijan Medical
University, Baku, Azerbaijan

© Collective of authors, 2010

* Контактное лицо: Сафаров Алгыш
Тел.: (99412) 449-83-54

The aim of this research was studying of colonization frequency of ftorax and termoplast dental prosthesis by *C. albicans*, *S. aureus*, *S. mutans*. High frequency of oral mycous membrane colonization at patients using dental prosthesis «Ftorax» has been revealed. Despite of high termoplast prosthesis colonization by microorganisms, less colonization of mucous membrane by microorganisms and less stomatitis development was revealed at patients using them.

Key words: *C. albicans*, oral mucosa's pathology, prosthesis, *S. aureus*, *S. mutans*, stomatitis

Изучаемую патологию наиболее часто отмечают, в частности, в верхней челюсти у женщин как следствие длительного контакта слизистой оболочки полости рта и протеза. Протезные стоматиты развиваются под действием ряда локальных и системных факторов, длительной антибиотикотерапии, гормональной терапии, а также влияния химических компонентов протезов [1–2]. Токсическое воздействие различных видов протезов на слизистую оболочку усиливает адгезию оппортунистических микроорганизмов: была обнаружена ассоциация *C. albicans* и *S. aureus*, где *C. albicans* играли важную этиологическую роль [2]. Вышеупомянутые микроорганизмы обладают высокой адгезивностью к слизистой оболочке ротовой полости [3]. На данное время все еще не полностью изучены факторы, способствующие развитию грибково-бактериальных ко-инфекций. Различные факторы (переход бластококцидий в гифы, продукция экстрацеллюлярных ферментов – протеиназ и фосфолипаз), обеспечивающие адгезию *Candida* к слизистой оболочке рта, усиливаются действием оральной среды (температурой, pH, концентрацией углеводов).

Съемные ортопедические конструкции могут колонизоваться микроорганизмами, образующими слой биопленки, который был выявлен благодаря экстрацеллюлярным веществам, продуцируемым ими [4–7]. Согласно мнению некоторых исследователей, биопленки, образующиеся на зубных протезах у пациентов со стоматитами, в основном, были бактериального происхождения. Белки ротовой жидкости, выявляющиеся на поверхности слизистой оболочки полости рта и различных зубных протезов, выполняют роль специфических рецепторов для *C. albicans* и других микроорганизмов.

Основная цель наших исследований заключалась в определении частоты выявляемости *C. albicans*, *S. aureus*, *S. mutans* у пациентов на слизистой оболочке полости рта и на зубных протезах, изготовленных из «фторакса» и «термопласта», а также выявление ассоциаций этих микроорганизмов и их связи с различными клинически потенциальными ко-факторами.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 61 пациента (средний возраст – 45–60 лет), обратившихся за зубным протезированием в стоматологическую клинику Азербайджанского медицинского университета (АМУ). Все пациенты не использовали ранее зубные протезы, не имели про-

тивопоказаний к протезированию, которые могли бы быть связаны с признаками стоматита в ротовой полости. Обратившиеся за протезированием лица (в результате случайного выбора) были разделены на две группы. При протезировании первой группы пациентов (n=31) использовали фторакс; второй группы (n=30) – термопласт. При протезировании были соблюдены принципы и правила, проведены процедуры, соответствующие современным требованиям. Пациенты обеих групп были ознакомлены с правилами использования зубных протезов, гигиены полости рта и протезов и необходимостью снятия протезов на ночь.

С целью выявления корреляции при применении различных типов протезов и возникновении протезных стоматитов у пациентов с адентией, были проведены микробиологические исследования, начиная с первого дня ношения протезов и повторно – спустя 6 месяцев. Обследование проводили за 3 часа до взятия клинического материала от пациентов обеих исследуемых групп – как со стоматитом, так и у тех, у кого он не был выявлен. Все пациенты, использующие протезы, были привлечены к микробиологическим исследованиям.

Пациентам, согласившимся участвовать в исследованиях и прошедших клиническое обследование, было предложено заполнить анамнестическую опросную анкету. В течение пяти минут, не прибегая к стимуляции, от каждого пациента было собрано по 2 мл слюны в стерильную посуду. Сразу же после снятия зубных протезов, с внутренней их поверхности, из всех возможных мест контакта зубных протезов со слизистой оболочкой протезного ложа забирали материал с помощью стерильных ватных тампонов.

Взятые образцы были немедленно помещены в транспортную среду Стюарта и для дальнейших исследований направлены в научно-исследовательскую лабораторию кафедры микробиологии и иммунологии АМУ.

После взятия клинических образцов измеряли рН слюны. Для изоляции и идентификации *C. albicans* использовали современные системы, в частности, для культивирования дрожжей – хромогенный CandiSelect агар (Boi-Rad, Франция), содержащий глюкозу, питательные вещества, цветной субстрат и антибиотики, подавляющие рост бактериобиоты. Синие колонии, образующиеся на данной среде, были идентифицированы как колонии *C. albicans*. Результаты, полученные с хромогенного агара, были подтверждены тестом ростковой трубки на сыворотке. С целью изоляции и идентификации *S. aureus* культивировали на селективной среде, содержащей маннитол и 5% бараньей крови. Данная среда, именуемая Mannitol salt, содержит 7,5% NaCl, маннитол и в качестве кислотно-щелочного маркера – феноловый красный. Идентификацию осуществляли по колониям *S. aureus*, образующих вокруг колоний золотистый ореол. В дополнение с колониями, образующими зоны β-гемолиза на кровяном агаре,

были поставлены плазмокоагулазный и каталазный тесты. С целью идентификации *S. mutans*, образцы инокулировали на агар Mitis Salivarius. На данной среде *S. mutans* образует выпуклые, темно-синие без четких краев колонии, имеющие волнистый темный центр и гранулированную поверхность. Культивирование проводили при 37 °С, и через 24–48 часов был отмечен рост колоний, которые затем идентифицировали. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 70 компании Stat Soft.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 дана общая клиническая характеристика пациентов.

Таблица 1

Результаты исследования в обследуемых группах

Показатели при рН ротовой жидкости - 5,7 (среднее)	Пациенты (возраст – 45-60 лет)			
	I группа (фторакс)		II группа (термопласт)	
	n	%	n	%
	31	25	30	24
Развитие протезного стоматита	17	55%	5	16,7
Локализация протезного стоматита				
Мягкое нёбо	5	30	3	60
Твердое нёбо	4	23	2	40
Мягкое и твердое нёбо	8	47	--	--
Колонизация слизистой оболочки рта				
<i>Candida albicans</i>	24	77,5	8	26,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	58	5	16,6
<i>Streptococcus mutans</i>	21	67,8	6	20
Колонизация протезов				
<i>Candida albicans</i>	17	54,8	18	60
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	29	16	53,3
<i>Streptococcus mutans</i>	12	38,7	16	53,3

Из таблицы следует, что I группу составили 31 (50,8%) пациент, II группу – 30 (49,2%). Возраст пациентов в обеих группах составил 58,24±8,2.

Протезный стоматит выявили у 54,8% человек (n=17) в I группе и у 16,7% (n=5) – во II.

У лиц со стоматитом и использующих акриловые протезы локализация воспалительного процесса в мягком нёбе составила 29,4% (n=5), в твердом нёбе – 23,5% (n=4), одновременно в мягком и в твердом нёбе – 47,1% (n=8).

У больных со стоматитами, использующих термопластические протезы, локализацию воспалительных процессов отмечали в 60% (n=3) случаев в мягком нёбе, в 40% (n=2) – в твердом нёбе. Однако одновременного поражения мягкого и твердого нёба в этой группе пациентов не выявили, что указывает на значительное снижение уровня стоматитов при использовании этих протезов.

В первой группе наблюдали следующую картину колонизации слизистой оболочки и поверхности протезов микроорганизмами:

- *C. albicans* выделили из оральной мукозы у 24 (77,4%) пациентов, у 22 человек выявили *Candida*-ассоциированный атрофический протезный стоматит и обнаружили *Candida*-колонизацию 17 (54,8%) зубных протезов;
- *S. aureus* изолировали из оральной мукозы 18 (58,1%) человек; протезный стоматит, ассоциированный с *S. aureus*, выявили у 14 пациентов, у 9 (29,0%) – в зубных протезах обнаружили стафилококки;
- *S. mutans* выделили из оральной мукозы 21 (67,7%) пациентов, у 7 человек со стоматитом в оральной мукозе выявили ассоциативную роль *S. mutans* и у 12 (38,7%) – обнаружили колонизацию зубных протезов данными микроорганизмами.

Микробная колонизация слизистой оболочки рта и поверхности протезов во II группе была следующей:

- *C. albicans* выделили из оральной мукозы 8 пациентов (26,6%), у 5 пациентов выявили *Candida*-ассоциированный атрофический протезный стоматит и обнаружили *Candida*-колонизацию 18 (60%) зубных протезов;
- *S. aureus* изолировали из слизистой оболочки у 5 (16,6%) человек; у 3-х – выявили протезный стоматит, ассоциированный с *S. aureus*, у 16 (53,3%) – на поверхности зубных протезов обнаружили стафилококки;
- *S. mutans* выделили из оральной мукозы 6 (20%) человек; у 2-х пациентов со стоматитом в зубной мукозе выявили ассоциативную роль *S. mutans* и у 16 (53,3%) – обнаружили колонизацию зубных протезов данными микроорганизмами.

Степень колонизации микроорганизмами слизистой оболочки ротовой полости пациентов, использующих данные протезы, также существенно отличалась.

Развитие системных заболеваний, тип питания, правила гигиены, а также ношение протезов на основе различных материалов, приводящие к изменению оральной микробиоты у пожилых людей, вызывают развитие оральных повреждений.

Снижение pH ротовой жидкости способствует увеличению адгезивной способности грибов к слизистой оболочке и акриловым протезам, что усиливает колонизацию *C. albicans*.

В результате наших исследований, у пациентов со стоматитами, использующих фтораксные протезы, обнаружили колонизацию *C. albicans*, *S. aureus*, *S. mutans*, связанную со сдвигом pH в кислую сторону, что способствовало развитию протезных стоматитов, а также выявили высокую частоту изоляции *C. albicans* с поверхности термопластических протезов. Согласно полученным данным (Рис. 1), *C. albicans* были обнаружены в 17 (54,8%) протезах в группе F и в 18 (60%) – в группе T; из бактерий: *S. aureus* – в 9 (29%) протезах в группе F, в 16 (53,3%)

– в группе T; *S. mutans* – в 12 (38,7%) в группе F и в 16 (53,3%) – в группе T.

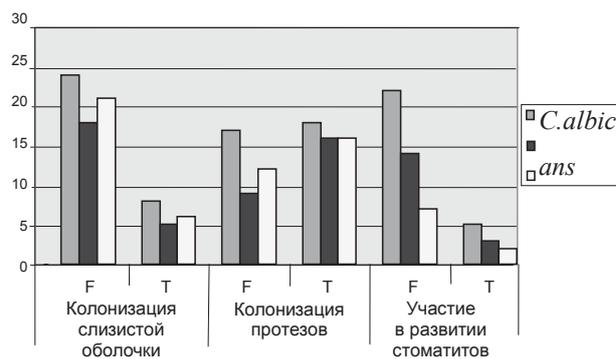


Рис. 1. Микробная колонизация слизистой оболочки и протезов микроорганизмами у лиц, пользующихся протезами на основе «фторакса» (F) и термопластов (T), и их ассоциативное участие в развитии стоматитов

Более высокая микробная колонизация термопластических протезов, по сравнению с акриловыми, объясняется, во-первых, отсутствием токсичности термопластических протезов, во-вторых, менее гладкой поверхностью у первых по сравнению с более полированной – у вторых. Вышеуказанные причины и создают условия для колонизации поверхностей протезов микроорганизмами.

В результате культивирования проб из ротовой жидкости также часто выявляли *C. albicans*. Однако в данном случае, именно у пациентов, использующих акриловые протезы, а не протезы на основе термопласта, отмечали наибольшую частоту выделения микроорганизмов со слизистой оболочки ротовой полости. Так, *C. albicans* были выделены из ротовой полости у 24 (77,4%) человек в группе F, у 8 (26,6%) – в группе T; *S. aureus* – у 18 (58,1%) в группе F и всего у 5 (16,6%) – в группе T; *S. mutans* – у 21 (67,8%) в группе F и всего у 6 (20%) – в группе T.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсивность повреждения ротовой полости обусловлена несколькими причинами: ношением протезов днем и ночью [7], токсичностью материала протезов, оказывающего различного рода влияние на слизистую оболочку ротовой полости в течение суток, снижением реактивности местных иммунных факторов, усилением адгезии микроорганизмов к слизистой оболочке ротовой полости в результате постоянного раздражения акриловыми пластмассами.

Несмотря на большую колонизацию поверхности термопластических протезов микроорганизмами, у лиц, использующих данные протезы, развитие стоматитов наблюдали в значительно меньшей степени. Вместе с тем, у данного контингента также отмечали меньшую колонизацию слизистой оболочки мико- и бактериобиотой.

Нами была выявлена высокая степень колонизации слизистой оболочки ротовой полости у лиц, использующих протезы на основе «фторакса».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Baena-Monroy T., Moreno-Maldonado V., Franco-Martinez F., et al. Candida albicans, Staphylococcus aureus and Streptococcus mutans colonization in patients wearing dental prosthesis // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2005. – Vol.10, Suppl.1. – P. 27-39.*
2. *Radford D.R., Challacombe S.J., Walter J.D. Denture plaque and adherence of Candida albicans to denture-base materials in vivo and in vitro // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 1999. – Vol.10, №1. – P. 99-116.*
3. *Nikawa H., Egusa H. Alteration of the coadherence of Candida albicans with oral bacteria by dietary sugars // Oral Microb. Immun. – 2001. – Vol. 16. – P. 279-284.*
4. *Chandra J., Kuhn D.M., Mukherjee P.B., et al. Biofilm formation by the fungal pathogen Candida albicans: Development, architecture, and drug resistance // J. Bacteriol. – 2001. – Vol.183. – P. 5385-5394.*
5. *Ramage G., Vande Walle K., et al. Characteristics of biofilm formation by Candida albicans // Rev. Iberoam. Micol. – 2001. – Vol. 18. – P. 163-170.*
6. *Dar-Odeh N.S., Shehabi A.A. Oral candidosis in patients with removable dentures // Mycoses. – 2003. – Vol. 46. – P.187-191.*
7. *Barbeau J., Seguin J., Goulet J.P., et al. Reassessing the presence of Candida albicans in dentureinduced stomatitis // Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2003. – Vol. 95. – P. 51-59.*

Поступила в редакцию журнала 06.07.2010

Рецензент: Т.С. Богомолова



УЛЬТРАСТРУКТУРА КЛЕТОК ПРИРОДНЫХ ШТАММОВ *CRYPTOCOCCUS* *NEOFORMANS*

Степанова А.А. (вед.н.сотр.)*, Босак И.А.
(лабораторный миколог), Синицкая И.А.
(ст.н.сотр.)

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

© Коллектив авторов, 2010

Показано, что клетки культур четырех природных штаммов *C. neoformans*, выделенные из помета голубей и выращенные на среде Сабуро, не различались между собой по размерам и ультраструктуре интерфазных ядер. Развитие клеток проходило относительно и сопровождалось синтезом цитозоля, свободных рибосом, активацией ядрышка, пролиферацией митохондрий и вакуолей в растущих клетках, а также синтезом запасных липидов и розеток гликогена – в зрелых. Применение традиционных методов ТЭМ позволило выявить три типа морфогенеза капсул клеток природных штаммов *C. neoformans*, тогда как гистохимическое окрашивание кислых полисахаридов альциановым синим – принципиально иные особенности их строения, характерные для каждого из изученных штаммов.

Ключевые слова: альциановый синий, кислый полисахарид, морфогенез, органеллы клетки, полисахаридная капсула, природные штаммы, ультраструктура

THE ULTRASTRUCTURE OF NATURAL STRAINS OF *CRYPTOCOCCUS* *NEOFORMANS* CELLS

Stepanova A.A. (leading researcher),
Bosac I.A. (laboratory mycologist),
Sinitskaya I.A. (senior researcher)

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

© Collective of authors, 2010

It was shown that the cells of four natural *C. neoformans* strains, isolated from the pigeon droppings and grown on the Saburo medium, didn't differ between themselves in the sizes, shape and ultrastructure of interphase nucleus. They undergo the same pattern of morphogenesis which accompanied by synthesis of cytosole and free ribosomes, activation of nucleolus, mitochondrions and vacuolar proliferation in growing cells, and also synthesis of storage lipid globules and rosettes of glycogen – in mature. Application of traditional methods by TEM was reveal three types of capsular morphogenesis for the cells of natural strains of *C. neoformans*, whereas histochemical coloring of acid polysaccharides with using alcian blue – essentially other structure, distinctive for each of studied strains.

Key words: acid polysaccharide, alcian blue, morphogenesis, natural strains, polysaccharide capsule, the cellular organelles, ultrastructure

* Контактное лицо: Степанова Амалия Аркадьевна
Тел.: (812) 303-51-40

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами [1–4] на примере 17 клинических штаммов *C. neoformans*, выращенных *in vitro*, было показано, что ультраструктура зрелых клеток гриба варьирует как в пределах колонии одного штамма, так и разных штаммов. Представляло интерес выяснить характерные особенности строения клеток природных штаммов этого вида гриба.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучали клетки культур четырех штаммов (РКПГУ-1399, 1400, 1401, 1402) *C. neoformans* из коллекции НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СПб МАПО, выделенные из проб помета голубей, собранных на чердаках зданий г. Санкт-Петербурга. Культуры гриба выращивали на среде Сабуро (рН – 5,7) в термостате при 37 °С. Кусочки трех, семи и десятидневных колоний гриба с фрагментом питательной среды фиксировали для целей трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) по стандартной методике [5]. Кислые полисахариды выявляли с помощью альцианового синего по методу Гайер [7]. Промеры клеточных компонентов проводили на 20-25 медианных срезах интактных зрелых клеток *C. neoformans* в поле зрения электронного микроскопа. Подсчет диаметра клеток и толщины капсулы (в туши) осуществляли на живых клетках в поле зрения светового микроскопа Leica DM LB в 20-кратной повторности при увеличении x1000. В световом микроскопе Axio Imager.Z1 (Carl Zeiss) клетки культур гриба изучали с использованием оптики Номарского. Доверительные интервалы вычисляли с помощью программы Exel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Зрелые клетки природных штаммов *C. neoformans* имели сходные и небольшие размеры (табл. 1), в то время как среди клинических – доминировали культуры с более крупными размерами [1, 2].

Таблица 1

Средние значения (мкм) диаметра зрелых клеток и интерфазного ядра трехдневных культур природных штаммов *C. neoformans*, выращенных на агаризированной среде Сабуро

Номер штамма	Диаметр клеток	Диаметр ядра
РКПГУ-1399	5,30±0,112	1,59±0,040
РКПГУ-1400	5,71±0,260	1,90±0,030
РКПГУ-1401	5,25±0,094	1,65±0,060
РКПГУ-1402	5,34±0,080	1,62±0,020

Форма растущих и зрелых клеток в колониях (независимо от штамма и способа изучения) *C. neoformans*, как правило, сферическая (Рис. 1а-д, 2а,б) либо слегка эллипсоидная (Рис. 2в,е). Сразу после отделения от материнской клетки (Рис. 1а) дочерняя клетка подвергалась изодиаметрическому росту. Основной объем ее занимало одно интерфазное ядро округлой (Рис. 1а) или слегка неправильной

формы, содержащее нуклеоплазму умеренной электронной плотности, диффузный хроматин и одно мелкое (0,3 мкм) эксцентричное плотное ядрышко.

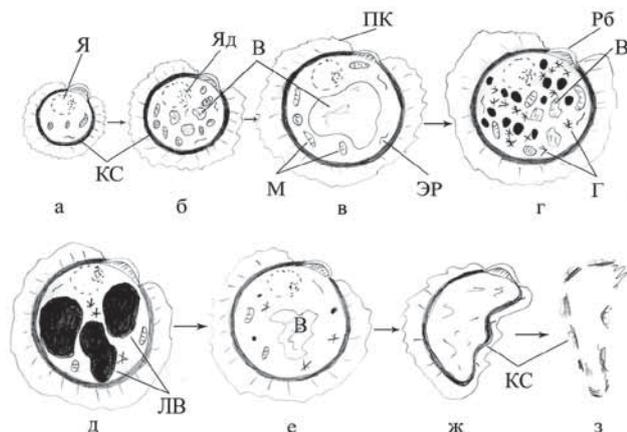


Рис. 1. Схема морфогенеза клеток природных штаммов *C. neoformans*, выращенных на среде Сабуро. Особенности ультраструктуры капсулы на схеме не показаны
а-в – растущие клетки; г – завершившая рост клетка; д – зрелая клетка; е - стареющая клетка; ж, з – отмершая клетка.

Условные обозначения здесь и на рис. 2-4: В – вакуоль; Г – гликоген; КС – клеточная стенка; ЛВ – липидное включение; М – митохондрия; Мф – микрофиламенты; Пз – пузырьки; ПК – полисахаридная капсула; ПС – питательная среда; Р – рибосомы; Рб – рубчик; ЭР – эндоплазматический ретикулум; Я – ядро; Яд – ядрышко

Последнее состояло из гранулярного и фибриллярного компонентов, представленных в равной мере. Митохондрии редкие (2–3 на срез клетки), мелкие (0,2–0,3 мкм), одиночные, с умеренно развитой системой крист и слабо контрастными мембранами. Вакуоли и запасные вещества отсутствовали. Редкие агранулярные цистерны эндоплазматического ретикулума (ЭР) наблюдали вблизи плазмалеммы. Цитозоль плотный, насыщен свободными рибосомами. Плазмалемма плотно прилежала к тонкой (0,08–0,10 мкм) клеточной стенке.

Дифференциация клеток гриба сопровождалась формированием нескольких мелких светлых вакуолей (Рис. 1б, 2в). Последние встречали повсеместно; они светлые либо со скоплениями фибриллярного материала. По мере роста клеток *C. neoformans* мелкие вакуоли сливались, формируя одну крупную центральную (Рис. 1в), претерпевающую стремительный рост. В содержимом интерфазного ядра растущих клеток выявляли одно (Рис. 2ж) крупное (в среднем, 0,6 мкм), эксцентричное, рыхлое ядрышко с преобладанием гранулярного компонента. Рост клеток гриба протекал на фоне существенного увеличения числа митохондрий (до 8–12 на срез клетки, Рис. 1г) и их размеров (до 0,8 мкм). Помимо округлых митохондрий, наблюдали органеллы эллипсоидной, округлой (Рис. 2з,л) и реже – гантелевидной формы (Рис. 2д). Заметно возрастала плотность распределения и протяжённость крист. Цистерны ЭР в умеренном числе, короткие, прямые или слабо извилистые, агранулярные либо несли небольшое число рибосом.

В толще цитозоля крайне редко (1–2 на срез клетки, рис. 2з) отмечали одиночные мелкие светлые пузырьки. Пероксисомы встречали редко; они мелкие (0,3–0,4 мкм), с плотным матриксом. Вблизи ядер растущих клеток наблюдали скопление из небольшого числа длинных микротрубочек. Цитозоль плотный, богат свободными рибосомами (Рис. 4а).

По завершении роста клетки гриба переходили к созреванию, в ходе которого начинался активный синтез запасных веществ. В клетке, в первую очередь, происходила аккумуляция запасных липидов (Рис. 2е), а позже – и розеток гликогена (Рис. 1г, 2и,л). Липидные включения мелкие (0,2 мкм) и средних размеров (0,4–0,6 мкм), одиночные либо в небольших группах. Розетки гликогена (0,1–0,2 мкм) в большом числе. Вскоре вместо одной центральной вакуоли появлялось несколько – средних размеров (Рис. 1г,е,и). Плотный цитозоль по-прежнему насыщен свободными рибосомами. На этой стадии 1/3 от объема клетки занимало одно интерфазное ядро (Рис. 1г, 2г,д,е), приуроченное к клеточной стенке. Средний диаметр его, в зависимости от штамма, варьировал в небольших пределах (табл. 1). Ядрышко одно, довольно крупное (0,5 мкм), с преобладанием гранулярного компонента.

После завершения синтеза запасных веществ в клетках гриба заметно снижалась численность митохондрий (до 3–4 на срезе клетки). Они мелкие (от 0,2 до 0,3 мкм), с небольшим числом крист. Цитозоль уплотнялся настолько, что в содержимом клетки выявляли только одно (Рис. 2а) или несколько (Рис. 1д) крупных (от 1,0 до 1,5 мкм) липидных включений неправильной формы, а также скопления гликогена небольшого объема. После стадии созревания клетки *C. neoformans* переходили к старению (Рис. 1е), завершающемуся их полным отмиранием (Рис. 1ж,з).

Для клеток культур изученных природных штаммов криптококка характерны тонкие клеточные стенки (табл. 2).

Таблица 2

Средние значения (мкм) толщины клеточной стенки и капсулы зрелых клеток изученных штаммов *C. neoformans*, выделенных из окружающей среды и выращенных на агаризированной среде Сабуро

Номер штамма	Толщина клеточной стенки в ТЕМ	Толщина капсулы в световом микроскопе
РКПГУ-1399	0,36 ± 0,002	0,638 ± 0,025
РКПГУ-1400	0,26 ± 0,005	0,803 ± 0,026
РКПГУ-1401	0,31 ± 0,007	0,615 ± 0,021
РКПГУ-1402	0,28 ± 0,006	0,743 ± 0,026

Клеточная стенка у дочерних почек клеток штамма РКПГУ-1399 отличалась высокой электронной плотностью (Рис. 3 Ia, 4а). В растущих и зрелых клетках она становилась неоднородной по электронной плотности: в нижней 2/3 она темная плотная гомогенная, тогда как в верхней (нарастающей!) 1/3 части растущих клеток гриба имели место светлые беспорядочно ориентированные вкрапления (Рис. 3 Ib, 4б, стрелка). В закончивших рост клетках этого штамма электронная плотность клеточной стен-

ки существенно возрастала, тогда как толщина наружного слоя со светлыми вкраплениями заметно сокращалась (Рис. 4д) и составляла, в среднем, $0,06 \text{ мкм} \pm 0,004$.

У клеток культур штамма РКПГУ-1400 строение клеточной стенки было однотипным – гомогенным и высокой электронной плотности на всех стадиях их развития (Рис. 3 II а-в, 4в,е). Особенностью строения стенок клеток этого штамма РКПГУ-1401 было то, что в растущих клетках (Рис. 3 III а, 4л,м) они были гомогенными и темными, тогда как в закончивших рост (в верхней их трети) появлялись продольно ориентирующиеся мелкие светлые вкрапления (Рис. 3 III в, 4п, стрелка). Растущие и зрелые клетки штамма РКПГУ-1402 (Рис. 3 IV а,б) были сходны между собой и таковыми РКПГУ-1400 в том, что имели темные плотные гомогенные стенки (Рис. 4 о,р,с), начиная со стадии почкования (Рис. 4н). Отметим, что в той части клеточной стенки, где происходило формирование почки, в материнской и дочерней клетках, по завершении процесса их разделения, оставался так называемый «рубчик» (Рис. 1г, 4г). Число рубчиков в пересчёте на одну клетку гриба варьировало от одного до трёх.

Клетки природных штаммов *S. neoformans* отличались наличием тонких полисахаридных капсул (табл. 2), что отмечено и другими авторами [8 и др.]. Отметим, что толщина капсулы у зрелых клеток, изученных нами природных штаммов криптококка в условиях *in vitro*, всегда была больше таковой клеточной стенки (в два раза у клеток штаммов РКПГУ-1399, РКПГУ-1401, РКПГУ-1402, в 3 раза – РКПГУ-1400, см. табл. 2). У зрелых клеток преобладающего числа (62%) клинических штаммов гриба, выращенных в сходных условиях, капсулы более чем в 10 раз были толще клеточных стенок [1].

Анализ строения полисахаридных капсул зрелых клеток природных штаммов *S. neoformans*, выявленных с помощью традиционных методов фиксации материала для ТЕМ, позволил выделить три типа ее строения (Рис. 3 I-IV а-в).

Так, **первый тип** строения полисахаридной капсулы описан нами для клеток штамма РКПГУ-1399 (Рис. 3а-в). На протяжении всего периода развития клеток этого штамма, начиная со стадии почкования (Рис. 4а), строение полисахаридной капсулы в ходе применения традиционных методов фиксации материала было трехслойным (Рис. 4б, д). Первый (нижний) слой светлый, с хаотично распределенными тонкими микрофибриллами, тогда как второй (средний) – темный, гомогенный. Последний 3-й слой темный, более рыхлый в молодых клетках (Рис. 4б), заметно уплотнялся в закончивших рост клетках (Рис. 4д), наружный контур его становился более ровным. Отмечены изменения в соотношении толщины слоев капсулы в ходе морфогенеза клеток гриба. Так, в растущих клетках толщина первого и второго слоев была практически одинаковой ($0,15 \text{ мкм} \pm 0,002$, рис. 4а,б), тогда как в закончивших

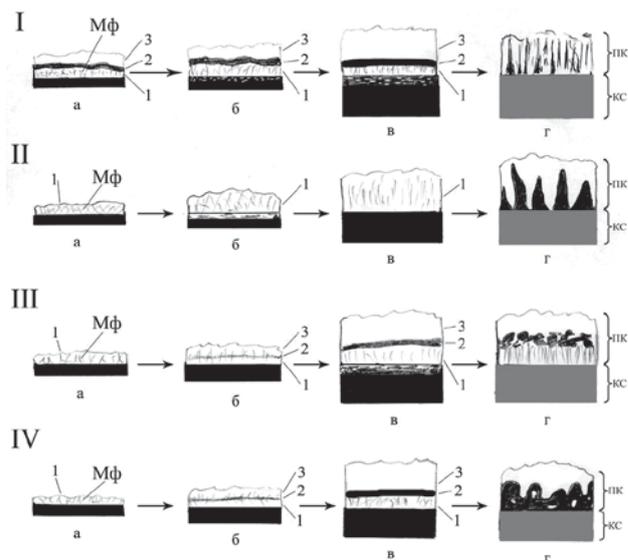


Рис. 3. Схема морфогенеза (а-в) капсулы зрелых клеток *S. neoformans* после применения традиционных методов фиксации для ТЕМ и после гистохимического выявления кислых полисахаридов (г).

Арабскими цифрами показаны слои капсулы, римскими – обозначены штаммы (I – РКПГУ-1399, II – РКПГУ-1400, III – РКПГУ-1401, IV – РКПГУ-1402). а – дочерняя почка, б – растущая, в, г – зрелые клетки гриба

рост (Рис. 4д) – второй слой становился заметно толще первого ($0,09 \text{ мкм} \pm 0,001$). Толщину третьего слоя ($0,40 \text{ мкм} \pm 0,006$) возможно было определить после вычитания толщины первого и второго слоев из среднего значения толщины полисахаридной капсулы, полученного по данным светооптического исследования. После гистохимического окрашивания альциановым синим толщина капсулы у зрелых клеток анализируемого штамма, в среднем, составляла $0,83 \text{ мкм} \pm 0,005$. В растущих клетках в составе капсулы четко выявлялись два слоя (Рис. 4ж): нижний слой (более толстый светлый), содержал хорошо развитую систему микрофибрилл сходной толщины, тогда как верхний – темный, более тонкий, с неровным контуром. В закончивших рост зрелых клетках (Рис. 3 г, 4и) отмечали значительное увеличение толщины элементов нижнего слоя, составляющие их микрофибриллы становились более плотными, а толщина – более вариабельной. В то же время верхний слой сильно утоньшался и приобретал вид тонкого, сильно извилистого и прерывистого. На парадермальном срезе капсулы видно, что микрофибриллы, пронизывающие полисахаридную капсулу, локализовались не беспорядочно, а расположены практически строго в шахматном порядке (Рис. 4з). Толщина капсулы зрелых клеток после окраски альциановым синим была, в среднем, равна $0,59 \text{ мкм} \pm 0,005$.

Второй тип строения полисахаридных капсул был характерен для клеток штамма РКПГУ-1400 (Рис. 3 II а-в). Капсулы в растущих (Рис. 4в) и зрелых (Рис. 4е) клетках этого штамма однослойные, состоящие из светлого аморфного матрикса, пронизанного тонкими хаотично ориентированными темными

микрофибриллами, примыкающими своим основанием к клеточной стенке, вблизи которой плотность их распределения была заметно выше. Отметим, что при исследовании клеток, погруженных в питательную среду Сабуро, верхняя граница и контур капсулы четко выявлялись (Рис. 4в) на фоне специфического тонко-фибрилярного рисунка, характерного для нее. Окрашивание альциановым синим позволило выявить для зрелых клеток этого изолята хорошо развитую систему темных плотных конусообразных крупных выростов (Рис. 3Иг, 4к), имеющих варьирующую высоту (в среднем, $0,47 \text{ мкм} \pm 0,006$) и толщину (в среднем, $0,12 \text{ мкм} \pm 0,002$).

Для клеток культур штаммов РКПГУ-1401 и РКПГУ-1402 описан **третий тип** строения полисахаридной капсулы (Рис. 3III а-в, IV а-в), совмещающий в себе на ранних стадиях морфогенеза черты второго, а на завершающих – первого типа, ранее приведенных нами для клеток других исследованных штаммов. В дочерней почке (Рис. 3 IIIа, 3 IVа, 4л,н) клеток *C. neoformans* этих штаммов капсула была однослойной. При этом в светлом аморфном матриксе выявляли умеренные скопления беспорядочно ориентированных микрофибрилл. В составе капсулы растущих (Рис. 3 IIIб, 3 IVб) и закончивших рост клеток (Рис. 3 IIIв, 3 IVа, 4п,с), на некотором удалении (в среднем, $0,07 \text{ мкм} \pm 0,002$) от клеточной стенки, стал различим темный слой небольшой толщины (в среднем, $0,03 \text{ мкм} \pm 0,005$), формирующийся из микрофибрилл, изменяющих радиальную ориентацию на поперечную. В зрелых клетках гриба полисахаридные капсулы состояли из трех слоев: нижнего (1-й слой) светлого, с хаотично локализующимися тонкими довольно многочисленными микрофибриллами, среднего (2-й слой) – темного, с мелкими светлыми беспорядочно локализующимися вкраплениями (Рис. 4м) и наружного (3-й слой) – аморфного, светлого (Рис. 3 IIIв, 3 IVв). Первый и второй слой капсулы по толщине ($0,08 \text{ мкм} \pm 0,002$) не различались между собой. Толщина 3-го слоя, в среднем, составляла $0,46 \text{ мкм} \pm 0,006$. Полисахаридные капсулы клеток, погруженных в питательную среду, имели хорошо различимый, слегка волнистый, наружный контур (Рис. 4с). При гистохимическом выявлении кислых полисахаридов в капсуле зрелых клеток штамма РКПГУ-1401 показано наличие из двух слоев (Рис. 3 IIIг, 4т): нижнего (в среднем, $0,15 \text{ мкм} \pm 0,004$) светлого, с многочисленными тонкими темными радиально ориентированными микрофибриллами, и верхнего (в среднем, $0,17 \text{ мкм} \pm 0,006$), состоящего из темных гомогенных скоплений неправильной формы. Толщина капсулы зрелых клеток гриба после окраски кислых полисахаридов, в среднем, была равна $0,63 \text{ мкм} \pm 0,008$. В то же время кислые полисахариды после окраски альциановым синим имели иные особенности строения (Рис. 3 IVг, 4у): они формировали хорошо развитый слой толщиной, в среднем, $0,70 \text{ мкм} \pm 0,001$, состоящий из массивных темных отложений в виде протуберанцев неправильной формы, внутри которых

имели место редкие светлые «окна» варьирующего размера и неправильной формы. Отметим, что для ранее изученных нами [1, 4, 6, 9] с помощью традиционных методов ТЭМ в условиях культуры клинических штаммов криптококка второй (РКПГУ-1400) тип строения капсулы не был характерен, в то время как первый (РКПГУ-1399) и третий (РКПГУ-1401) типы были описаны для зрелых клеток трех из 17 изученных штаммов.

В целом, применением метода гистохимического окрашивания альциановым синим выявили насколько многолика структура кислого полисахарида, входящего в состав капсулы клеток природных штаммов гриба. Общий план строения их капсулы, с одной стороны, не совпадал с данными ТЭМ, а с другой, был специфичен для каждого отдельно взятого штамма (даже у клеток штаммов РКПГУ-1401 и РКПГУ-1402, имеющих сходный тип ее строения). Нами показано, что для полноценной ультраструктурной характеристики капсул криптококка целесообразно использовать одновременно эти два метода просвечивающей электронной микроскопии.

Таким образом, морфогенез клеток природных штаммов *C. neoformans* протекал однотипно, что резко отличает их от ранее изученных клинических штаммов [1, 3, 5, 6], которые различались между собой по степени хроматизации интерфазных ядер, числу и строению митохондрий, типам аккумулируемых запасных веществ и их сочетанию. Отметим, что клетки изученных природных штаммов гриба, в отличие от клинических [1, 3, 5, 6], содержали только два типа запасных веществ: липидные включения и розетки гликогена, причем первые доминировали. Общеизвестно, что липидные включения являются энергетически более емким типом запасного вещества, чем гликоген. Клетки ранее изученных на среде аналогичного состава клинических штаммов *C. neoformans* [1, 3, 6], при переходе в стадию зрелости, аккумулировали намного более разнообразные типы запасных веществ.

ВЫВОДЫ

1. Интерфазные ядра дифференцирующихся клеток культур природных штаммов *C. neoformans* (РКПГУ-1399, 1400, 1401, 1402) не различались между собой по размерам и слабой степени хроматизации.
2. Морфогенез клеток природных штаммов *C. neoformans* проходил однотипно и сопровождался синтезом цитозоля, новообразованием свободных рибосом, активизацией ядрышка, пролиферацией митохондрий и вакуолей в растущих клетках, а также синтезом запасных липидов и розеток гликогена – в зрелых.
3. Изученные штаммы разделились на две группы по особенностям морфогенеза и строению клеточной стенки. У клеток штаммов РКПГУ-1400 и РКПГУ-1402 клеточные стенки были гомогенными и темными на протяжении всего периода их развития. В растущих клетках штаммов РКПГУ-1399 и

РКПГУ-1401 стенки были гомогенными и темными, а в таковых закончивших рост – в верхней ½ появлялись продольно ориентированные мелкие светлые вкрапления.

4. Полисахаридные капсулы зрелых клеток природных штаммов *C. neoformans* (РКПГУ-1399, 1400, 1401, 1402) в 2-4 раза толще их клеточных стенок.

Применение традиционных методов ТЭМ помогло выявить три типа морфогенеза капсул у клеток гриба. Общий план строения капсулы зрелых клеток криптококка после гистохимического окрашивания был принципиально иным, что позволило выделить четыре типа ее строения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Н.В. Факторы патогенности *Cryptococcus neoformans* и их роль в патогенезе криптококкоза: Автореф. дисс... докт.биол.наук. – 2005. – 42 с.
2. Босак И.А. Сравнительная характеристика природных и клинических изолятов *Cryptococcus neoformans*: Автореф. дисс... канд.мед.наук. – 2009. – 24 с.
3. Васильева Н.В., Степанова А.А., Синуцкая И.А., Семенов В.В. Сравнительное изучение ультраструктуры штаммов *C. neoformans* разной вирулентности // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т.7, №2. – С. 99.
4. Васильева Н.В., Степанова А.А., Синуцкая И.А. Ультраструктура капсул зрелых клеток штаммов *Cryptococcus neoformans* in vitro in vivo // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, №2. – С. 25.
5. Васильева Н.В., Степанова А.А., Синуцкая И.А. Электронно-микроскопическое изучение биологии развития клеток слабо- и сильновирulentного штаммов *Cryptococcus neoformans* // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т. 9, №2. – 47-48.
6. Васильева Н.В., Степанова А.А., Синуцкая И.А. Особенности морфогенеза клеток *Cryptococcus neoformans* в зависимости от вирулентности штаммов // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т.9, №2. – С. 23-30.
7. Гайер Г. Электронная гистохимия. – М.: «Мир», 1974. – 488 с.
8. Bulmer G.S. Twenty-five years with *Cryptococcus neoformans* // Mycopathology. – 1990. – Vol.109. – P. 111-122.
9. Vasilyeva N.V., Stepanova A.A., Sinitskaya I.A. Electron-microscopic investigation of the cell wall and polysaccharide capsules in mature cells strains of *Cryptococcus neoformans* in vitro and vivo. 7-th Internat. Conf. on Cryptococcosis & Cryptococcus, Japan. – 2008. – P. 74.

Поступила в редакцию журнала: 11.11.2010

Рецензент: Р.А. Аравийский

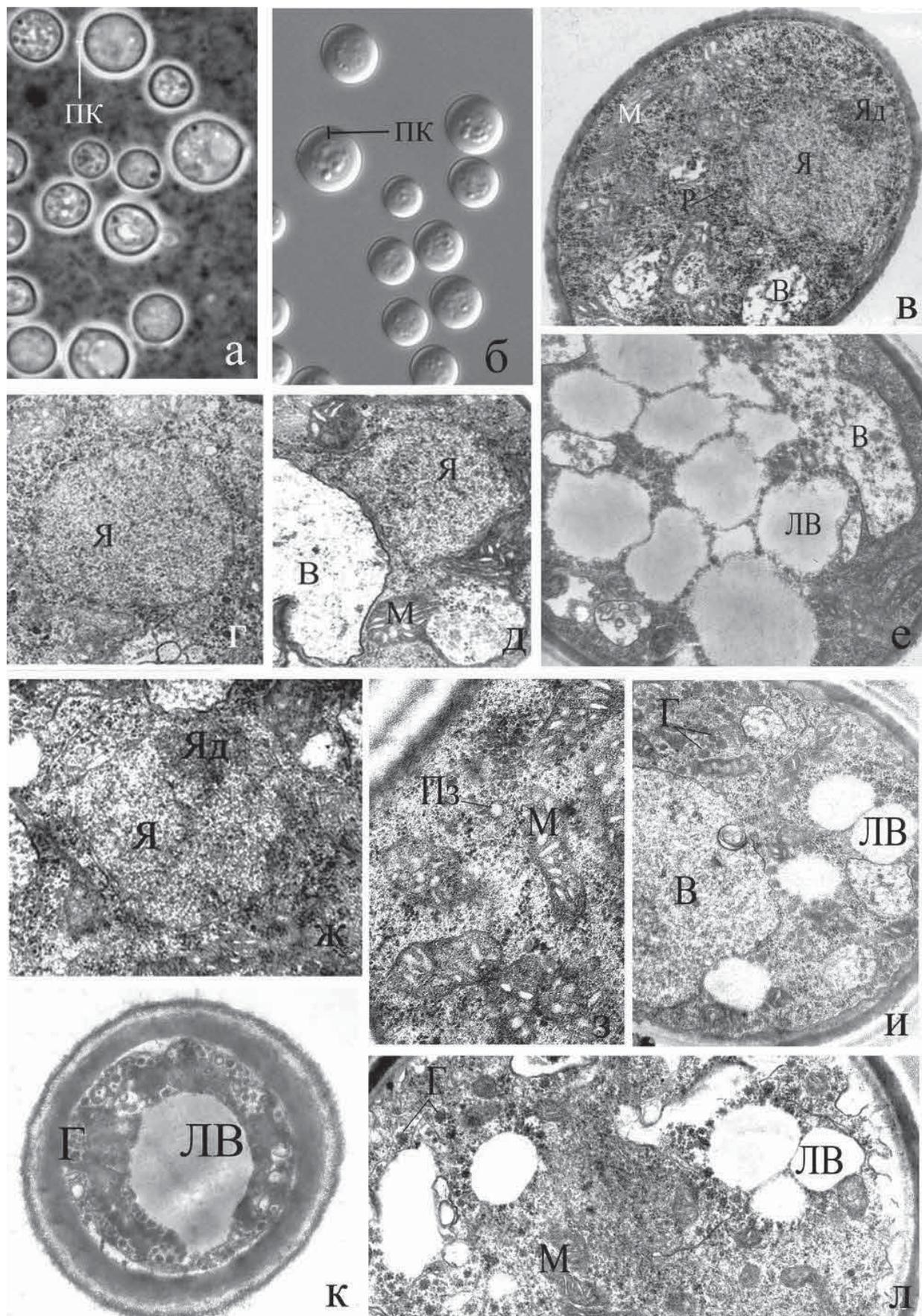


Рис. 2. Световая (а-в туши; б-оптика Номарского) и трансмиссионная электронная микроскопия (в-л) клеток семидневных культур природных штаммов *Cryptococcus neoformans*, выращенных на среде Сабуро. а-г,е – РКПГУ-1400; д,л – РКПГУ-1401; з,к – РКПГУ-1399; г,ж – РКПГУ-1402. Ув.: а,б – х1000; в,к – х30000; з – х45000; г,д,и – х35000; е,ж,л – х40000

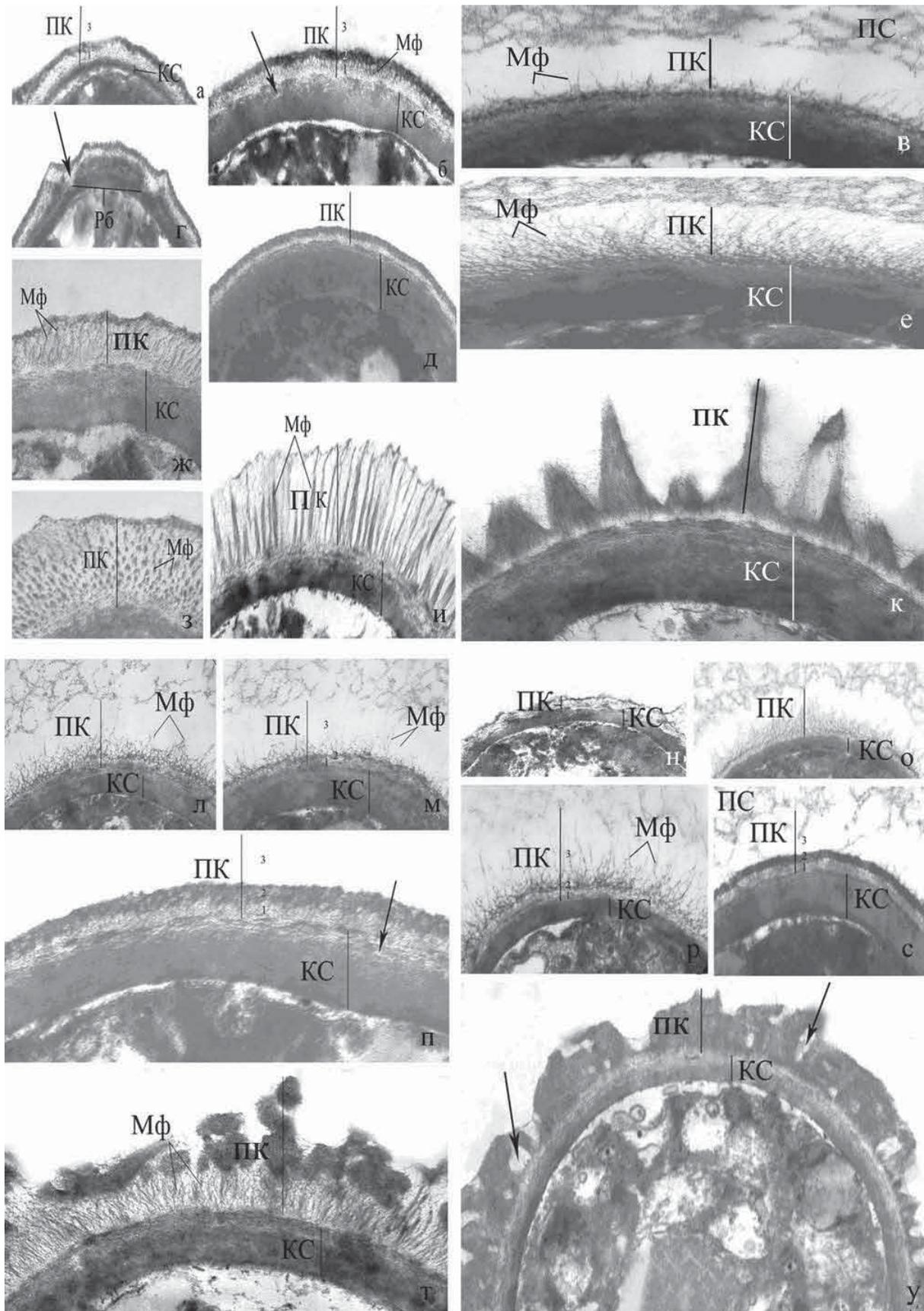


Рис. 4. Клеточная стенка и капсулы растущих (а,б,в,ж,е,л,м,н,о,р) и зрелых (г-и,к,п,т,с,у) клеток криптококка (изолят ГП1) в трансмиссионном электронном микроскопе. а,б,г,д,в,е, л,м,п,н,о,р,с – глутаральдегид-осмий, ж,з,и,к,т,у – альциановый синий. б,п – ↑ показаны светлые вкрапления в клеточной стенке; г – ↑ показан пробел в клеточной стенке; у - стрелками показаны светлые «окна». а,б,г,д,ж,з,и – РКПГУ-1399; в,е,к – РКПГУ – 1400; л,м,п,т – РКПГУ-1401; н,о,р,с,у – РКПГУ-1402. Ув.: а – х35000; б,в,г,д,ж,з,и,к,т – х60000; л,м,п – х50000; е,с,у – х40000; н,о,р – х45000

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И МИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРИПТОКОККОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И НА АУТОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Константинова А.М.* (аспирант)

Кафедра патологии медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

© Константинова А.М., 2010

Криптококкоз на сегодняшний день – важная маркерная инфекция, обуславливающая летальность у ВИЧ-инфицированных пациентов. На аутопсийном материале 23 умерших лиц (в период с 1990 по январь 2010 г.) мы изучали морфологию криптококковых поражений различных органов при ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа. В легочной ткани в одном очаге обнаружили сочетание криптококков и микобактерий туберкулеза. Выявили фенотипические различия криптококков на тканевых срезах при различных видах проводимой терапии.

Ключевые слова: ВИЧ, криптококкоз, морфология криптококкоза

PATHOMORPHOLOGICAL AND MYCOLOGICAL ANALYSIS OF CRYPTOCOCCOSIS IN THE EXPERIMENT AND IN MATERIAL AFTER AUTOPSY OF DEAD PATIENTS WITH AIDS

Konstantinova A.M. (postgraduate student)

Chair of pathology of Medical Department, Saint Petersburg State University, Russia

© Konstantinova A.M., 2010

Nowadays cryptococcosis is an important marker infection which causes mortality in HIV-infected patients. On the autopsy material of 23 dead patients (in the period from 1990 to January 2010) we studied the morphology of cryptococcal lesions of various organs in HIV-infection at the stage of AIDS. In the lung tissue in a single focus we have found the combination of cryptococcus and Mycobacterium tuberculosis. Phenotypic differences of cryptococcus in tissue sections at different types of therapy have been revealed.

Key words: cryptococcus, HIV, morphology of cryptococcosis

* Контактное лицо: Константинова Анастасия Михайловна
Тел.: (812) 778-10-83

По данным Центра по контролю за заболеваниями (CDC, США), в мире ежегодно регистрируют 1 млн. случаев криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных, из них 680 000 погибают [1]. Сведения о частоте криптококкоза в Российской Федерации отсутствуют. В последние годы отмечают рост числа зарегистрированных случаев криптококкоза в Санкт-Петербурге. Криптококкоз – это известный уже более столетия глубокий жизнеугрожающий микоз [2, 3, 4], приводящий к тяжелому менингоэнцефалиту и диссеминированным поражениям [5, 6]. Возбудителями являются базидиомицетовые капсулированные дрожжи рода *Cryptococcus* двух видов: *neoformans* и *gattii* [7]. *C. neoformans* включает три серотипа: *C. neoformans* var. *grubii* (серотип А), *C. neoformans* var. *neoformans* (серотип D) и гибрид (серотип AD), которые обнаруживают повсеместно. *C. gattii* включает серотипы В, В/С и гибриды (BD, АВ) и вызывает заболевание преимущественно в регионах с тропическим и субтропическим климатом [3, 8]. До сих пор не вполне ясным остается источник инфекции в регионах с умеренным климатом. Так, при исследовании природных субстратов на наличие криптококка в Санкт-Петербурге, частота его выявляемости составила лишь 3,2%, причем возбудитель был обнаружен исключительно в помете голубей [9]. Заражение происходит преимущественно аэрогенным путем, из легких *C. neoformans* попадает в кровеносное русло, откуда происходит его гематогенная диссеминация. Наиболее часто выявляют поражение центральной нервной системы, однако механизмы преодоления гематоэнцефалического барьера до конца неизвестны [10, 11]. Несмотря на проводимую антифунгальную терапию и доступность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), 3-месячная летальность от ВИЧ-ассоциированного криптококкового менингита достигает 20% [12].

Цель настоящего исследования – изучение морфологических особенностей криптококков и вызываемой ими инфекции на аутопсийном материале у ВИЧ-инфицированных пациентов при различных видах проводимой терапии в Санкт-Петербурге.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было выполнено экспериментальное заражение самцов белых беспородных мышей массой 15-20 г путем внутривенного введения 0,5 мл взвеси *C. neoformans* штаммов Российской коллекции патогенных грибов (РКПГ) №№1175 (LD 50 - $8 \cdot 10^2$ КОЕ/мл), №1178 (LD 50 - $1 \cdot 10^6$ КОЕ/мл), 1262 (LD 50 - $1 \cdot 10^3$ КОЕ/мл) [13]. Культуры криптококков выращивали на агаре Сабуро при 37 °С в течение 48 часов, затем готовили взвеси $1 \cdot 10^5$ клеток в мл 0,9% стерильного раствора NaCl. В качестве контрольной группы использовали мышей, которым внутривенно вводили физиологический раствор в количестве 0,5 мл.

Ежедневно регистрировали число погибших и вы-

живших животных. Вскрытие (по 3 мыши из каждой группы зараженных животных и 1 – из контрольной группы) с последующим забором внутренних органов производили на 3, 6 и 7 сутки после заражения. В случае летального исхода, материал у мышей был взят в день смерти.

Органы для гистологического исследования фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. В лаборатории патоморфологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (ГОУ ДПО СПб МАПО) гистологические срезы тканей окрашивали гематоксилином и эозином, а также методом PAS-реакции. Оценивали отношение площади литических полостей к площади среза, форму криптококков.

Также был проведен анализ 23 аутопсийных наблюдений от пациентов, умерших в городской инфекционной больнице (ГИБ) №30 имени С.П. Боткина в Санкт-Петербурге и Усть-Ижорской Республиканской клинической инфекционной больнице в период с 1990 по январь 2010 гг. Основным заболеванием во всех случаях была ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа, а криптококкоз имел ведущее значение в наступлении летального исхода. Так, у 18 умерших лиц (78,3%) криптококкоз сыграл ведущую роль в татогенезе; у двух (8,7%) – в сочетании с лимфомой головного мозга, у двух других (8,7%) – в сочетании с тотальной двусторонней пневмонией (в одном случае – цитомегаловирусной и пневмоцистной; в другом – пневмоцистной); еще в одном случае (4,3%) – с туберкулезом.

Среди умерших пациентов было 15 мужчин (65,2%) и 8 женщин (34,8%), средний возраст составил 36,4 года (от 20 до 51).

Первичное патоморфологическое исследование аутопсий было выполнено прозекторами ГИБ №30 им. С.П. Боткина (зав. отделением Д.В. Комарова). Было проведено дополнительное (помимо гематоксилина и эозина) окрашивание пораженных органов альциановым синим (по методу Моури), методом PAS-реакции и по методу Романовского. Были тщательно проанализированы истории болезни каждого умершего больного, а также аутопсийные и гистологические данные.

Наряду с этим, оценивали наличие, количество и локализацию криптококков, их морфологические особенности, характер и выраженность воспалительной инфильтрации.

Для более углубленного изучения влияния на морфологию клеток криптококков проводимого лечения, мы провели морфометрический анализ толщины капсулы и диаметра клеток возбудителей у четырех групп умерших пациентов: 12 лиц, не получавших ни противогрибковой, ни противовирусной терапии; 7 человек, получавших только антимикотики (дифлюкан, амфотерицин В, фунгистаб – в 1 случае); трое, получавших как высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), так и противо-

грибковые препараты, и одна пациентка, у которой, по общепринятым критериям [14, 15], мы предполагали развитие воспалительного синдрома иммунной реконституции (ВСИР, IRIS - immune reconstitution inflammatory syndrome). При сравнении результатов 30-50 измерений толщины капсулы и диаметра клеток криптококков статистически значимых отличий в данных показателях (во всех исследованных органах) среди умерших больных внутри каждой группы не выявили. Это помогло выбрать для дальнейшего морфометрического исследования по 1-2 умерших пациентов из каждой группы, количество возбудителей в органах которых было максимальным.

В I группу включили два наблюдения, в которых умершие больные при проведении лечения не получали ни антимикотических, ни противовирусных препаратов. Ко II группе были отнесены два случая умерших пациентов, получавших противогрибковое лечение. Так, Р. получала флуконазол (450 мг), затем амфотерицин В (50 мг), затем кетоконазол (400 мг). Н. получал дифлюкан (200 мг, затем 800 мг). К III группе отнесли одно наблюдение: Б. получал как противогрибковые препараты (дифлюкан -200 мг, затем амфотерицин В - 50 мг, затем флуконазол - 700 мг), так и ВААРТ (зерит, эпивир, калетра, медовир). В IV группу вошла умершая женщина, у которой мы предполагали развитие ВСИР на фоне проведения ВААРТ; пациентка получала противогрибковую терапию: флуконазол (400–450 мг), затем амфотерицин В (50 мг).

В каждой из групп было выполнено морфометрическое исследование клеток криптококка (диаметр клеток, толщину капсулы) с помощью светового микроскопа ЛОМО Биолам Р 11 с использованием программного обеспечения ВидеоТест Мастер Морфология VT4. Число измерений указано в таблице 1.

Таблица 1.

Количество проведенных измерений в различных группах

Орган/Номер группы	I	II	III	IV	Итого
Мозговые оболочки	601	557	323	375	1856
Легкие	400	333	0	366	1099

Статистический анализ, с учетом особенностей полученных данных, проводили с помощью непараметрических методов исследования, используя программу Statistica for Windows (версия 5.5). Рассчитывали частотные характеристики, а также комплекс описательных статистик (среднее, ошибка среднего, медиана, квартили, среднеквадратическое отклонение). Применяли критерии: Манна-Уитни, медианный Хи-квадрат, Круз-Калуолис, модуль ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 3 сутки эксперимента у мышей, зараженных наиболее вирулентным штаммом (РКПГ№1175), выявили поражение всех исследуемых органов (головной мозг, легкие, селезенка, печень и почки), а у мышей, зараженных менее вирулентными штаммами

(РКПГ №№1178 и 1262), отмечали только поражение головного мозга. Отношение зоны литических полостей к площади среза, выраженное в процентах, было несколько больше у мышей, зараженных штаммом РКПГ № 1175.

Все мыши, зараженные штаммом РКПГ №1175, погибли на 6 сутки после заражения; криптококки были обнаружены во всех исследуемых органах. У всех мышей, зараженных штаммами РКПГ №№1178 и 1262, на 7 сутки эксперимента наблюдали поражение головного мозга и легких. У двух мышей, зараженный штаммом РКПГ №1178, отмечали поражение почек. У двух мышей, зараженных штаммом РКПГ №1262, была поражена печень и только у одной – почки. Литические полости во всех случаях занимали большую площадь, чем при исследовании на 3 сутки после заражения ($p < 0,05$), и были максимальными у мышей, зараженных штаммом РКПГ №1175; несколько меньше в случае заражения штаммом РКПГ №1262 и минимальные у мышей, зараженных штаммом РКПГ №1178 ($p < 0,05$). В зоне наибольших литических полостей, примерно в равном соотношении, криптококки были округлые, капсулированные и деформированные, лишенные капсул (лимонообразные, сплюснутые и др.). В зоне наименьших литических полостей почти все микромицеты были деформированы.

Анализом аутопсийных наблюдений показано, что среди путей заражения ВИЧ-инфекцией с одинаковой частотой были указания на внутривенное введение наркотиков и гетеросексуальные контакты (по 6 умерших лиц – по 26,1%), несколько реже – гомосексуальные контакты – 4 умерших пациента (17,4%), в одном случае – при гемотрансфузии (4,35%), в 26,1% случаев (6 умерших больных) данных об источнике инфицирования не было.

При жизни криптококкоз был диагностирован у 10 умерших лиц, в 13 случаях заболевание не было выявлено (56,5%). В последние годы значительно повысился уровень прижизненного обнаружения данной инфекции. Так, если в период с 1990 по 2003 гг. криптококкоз прижизненно был диагностирован лишь в 3 из 12 случаев (25%), то в период с 2004 по январь 2010 гг. – в 7 из 11 (63,6%).

Из 10 диагностированных случаев у 3 умерших пациентов криптококкоз был установлен более чем за 40 дней до наступления летального исхода (в среднем, 63 дня – от 41 до 86 дней), у одного – за день, у остальных 6 человек, в среднем, чуть раньше, чем за неделю – 8,3 дня (4-15 дней). Во всех случаях основанием для диагностики послужили микроскопические исследования ликвора с применением рутинных окрасок, проведенные в патологоанатомическом отделении больницы им. С.П. Боткина. В половине случаев (у 5 умерших лиц) было проведено дополнительное исследование тушевых препаратов ликвора и в 6 случаях – культуральное исследование в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО. При посеве во всех случаях

был выявлен *C. neoformans*. В одном случае в ликворе был обнаружен антиген криптококка.

С момента выявления ВИЧ-инфекции до смерти пациентов в 10 случаях (43,5%) проходило несколько лет (в среднем, 7,2 года – от 5 до 11 лет); у 4 умерших лиц (17,4%) ВИЧ-инфекция была выявлена только при последней госпитализации; у 9 (39,1%) – в течение 1-2 лет до смерти. У тех больных, которые указывали на возможные сроки инфицирования, от этого момента до смерти прошло от 5 до 12 лет.

12 умерших человек не получали ни противогрибковой, ни противовирусной терапии; 7 – получали антимикотики (дифлюкан, амфотерицин В, фунгистаб в 1 случае); трое – ВААРТ и противогрибковые препараты; один – ВААРТ без назначения антимикотиков.

Среди оппортунистических инфекций наиболее часто диагностировали кандидоз – 20 случаев (86,9%), несколько реже – цитомегаловирусную инфекцию – 13 случаев (56,5%) и поражения, вызванные вирусом простого герпеса, – 11 случаев (47,8%); туберкулез наблюдали в 4 случаях (17,4%). Также с равной частотой (13% – 3 умерших пациента) были выявлены пневмоцистоз, поражения, вызванные вирусом Эпштейна-Барр, и лимфома головного мозга, реже обнаруживали токсоплазмоз. Помимо этого, 9 умерших больных переносили хронический вирусный гепатит С; 7 – хронический вирусный гепатит В; у троих вирусный гепатит не был верифицирован.

На момент диагностики криптококкоза средний уровень CD4+ лимфоцитов составил 48,43 клетки в мкл (от 4 до 138), причем у 62,5% умерших человек их уровень был меньше 50, у 12,5% – 50, а у 25% – от 100 до 150.

У 19 умерших пациентов (82,6%) криптококковая инфекция имела генерализованный характер; среднее число пораженных органов – 4,6. Этот показатель несколько ниже, чем в США [16], где среднее число пораженных органов 4,9 и выше, чем в Европе (Италия) – 3,8 [2]. Наиболее часто в процесс вовлекалась центральная нервная система – у 20 человек (86,9%), несколько реже – лимфатические узлы – у 16 (69,6%), легкие – у 13, селезенка и печень – у 12. Частота поражения различных органов показана на рисунке 1.

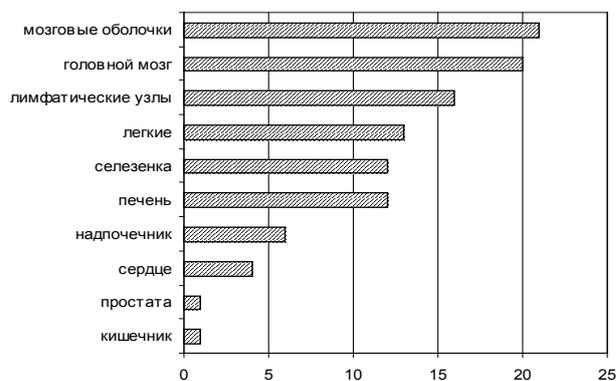


Рис. 1. Частота органных поражений при криптококкозе

Среди больных, получавших ВААРТ, лишь у пациентки с ВСИР отмечали генерализацию криптококкоза; у других умерших лиц процесс ограничивался лишь поражением центральной нервной системы.

Макроскопическая картина при криптококковой инфекции чаще всего малоспецифична, иногда схожа с поражениями, вызванными микобактериями туберкулеза [5]; редко в литературе описывали «желатинозные узелки» [17]. Вовлеченные в процесс мягкие мозговые оболочки отечные, утолщенные, тусклые, мутные. Очаговые изменения в головном мозге, которые мы могли связать с криптококкозом, отмечали в единичных случаях; они выглядели как очаги кашицеобразной консистенции желтоватого оттенка с утратой структуры ткани, размеры их достигали 1,5 см. Лимфатические узлы были на разрезе неоднородны, в единичных случаях – с фокусами бледно-желтого цвета, которые иногда было трудно отличать от таковых при туберкулезе. В легких, селезенке, печени и почках изредка обнаруживали фокальные изменения, которые были охарактеризованы как стекловидные, водянистые, «пустулезные». Никаких характерных макроскопических изменений в надпочечниках, миокарде и других органах не наблюдали.

Проведенный при гистологическом исследовании полуколичественный анализ количества криптококков в мозговых оболочках выявил обильные скопления возбудителей более чем в половине случаев; значительно реже они были в умеренном или минимальном количестве. Массивные скопления возбудителей несколько чаще обнаруживали у умерших пациентов, не получавших при жизни ни противогрибковой, ни противовирусной терапии, они сопровождалась минимальной воспалительной реакцией, представленной преимущественно лимфоцитами, реже – плазмócитами, гистиоцитами, часто с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Со значительно меньшей частотой отмечали гранулематозный тип воспаления (Рис. 2а); возбудители были в умеренном или небольшом количестве.

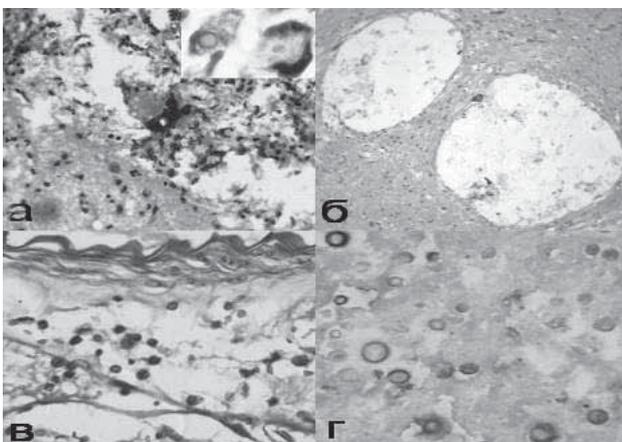


Рис 2. а – гранулема в мозговой оболочке с гигантскими клетками типа Ланганса (вверху справа то же, показаны фагоцитированные возбудители x1000). Окраска альциановым синим, x400; б – «микрокисты» в веществе головного

мозга (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, x200; в – скопления криптококков в периваскулярном пространстве вещества головного мозга. Окраска методом PAS-реакции, x1000; г – криптококки в зоне казеозного некроза в ткани легкого. Окраска альциановым синим, x1000

Многоядерные гигантские клетки типа Ланганса или «инородных тел» с фагоцитированными возбудителями наблюдали в 5 случаях (23,8%): у 4 умерших больных, не получавших этиотропной терапии, и у одного, получавшего только антимикотики. В нашем исследовании у пациентов, получавших ВААРТ, отмечали умеренное количество возбудителей при умеренной клеточной реакции. У умершей женщины с ВСИР в мозговых оболочках обнаружили большое количество возбудителей со слабой воспалительной инфильтрацией, представленной преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Наблюдали наличие криптококков в зоне мелкоглыбчатого клеточного распада, вызванного вирусом герпеса I типа (подтверждено иммунофлюоресцентным методом).

В веществе головного мозга обращали на себя внимание очаговый энцефалит с микроглиальными узелками, демиелинизация белого вещества; эти изменения мы связываем с ВИЧ-инфекцией. Помимо этого, в зоне поражения мозговых оболочек часто отмечали контактный некротический криптококковый энцефалит. В более глубоких отделах вещества головного мозга, почти во всех случаях, криптококки располагались преимущественно периваскулярно с образованием своеобразных «криптококковых муфт» (Рис. 2в), микромицеты в этих зонах в большинстве случаев были деформированы, принимали различную форму: лимонообразную, сплюснутую, угловатую и др., реже – округлую. В четырех случаях (20%) выявили небольшие «микрокисты» – литические полости в веществе головного мозга; в них деформированные и округлые формы криптококков встречались с одинаковой частотой. У 3 умерших пациентов (15% случаев) наблюдали выраженный лизис вещества головного мозга (Рис. 2б), при котором у 2 человек в «микрокистах» большинство криптококков были капсулированные, округлой формы, а в одном случае в равном соотношении отмечали капсулированные и бескапсульные деформированные микромицеты. Воспалительный инфильтрат был выражен слабо и представлен лимфоцитами, гистиоцитами, в единичных наблюдениях отмечали гигантские клетки.

В лимфатических узлах обнаружили различной степени выраженности лимфоидное опустошение, размытость контуров лимфатических фолликулов, расширение синусов с накоплением в них крупных одноядерных клеток; эти изменения, наиболее вероятно, связаны с основным заболеванием – СПИДом. При сочетанном поражении лимфатических узлов ВИЧ и криптококками, помимо описанных изменений, выявили ареактивные или с минимально выраженной воспалительной реакцией участки

просветления различного размера со скоплениями в них различного количества грибов (Рис. 3а, б). Сходные изменения мы наблюдали и в ткани селезенки и печени.

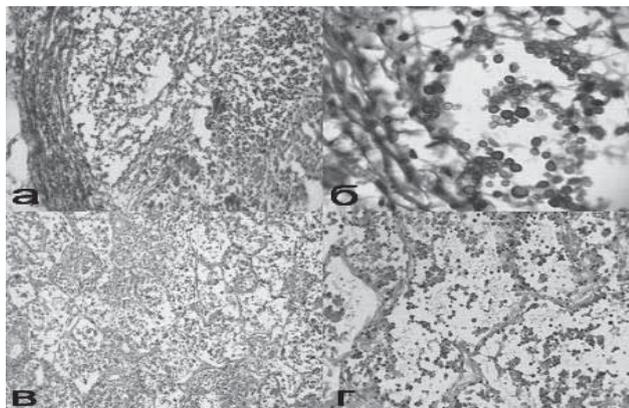


Рис 3. а – массивное ареактивное скопление криптококков в лимфатическом узле. Окраска реактивом Шиффа, x100; б – то же, x1000; в – большое количество возбудителей в просветах альвеол и отсутствие воспалительной реакции. Окраска альциановым синим, x100; г – то же, x400

В легких поражения носили чаще очаговый характер, и лишь в единичных случаях у умерших пациентов, не получавших антимикотиков, отмечали распространенное поражение (Рис. 3в, г). Криптококки локализовались в просветах альвеол, а также в сосудах и вне их – в межальвеолярных перегородках. Наиболее часто изменения сопровождались минимальной клеточной реакцией, в единичных случаях – с образованием гранулем. Иногда также обнаруживали примесь сегментоядерных нейтрофилов и гигантские многоядерные клетки типа инородных тел и Ланганса. У умершей больной с ВСИР криптококки выявили в зоне казеозного некроза (Рис. 2г).

Поражение почек можно охарактеризовать как очаговый криптококковый гломерулонефрит с минимальной воспалительной реакцией. Также в некоторых случаях криптококки локализовались в просвете канальцев.

Результаты проведенного морфометрического исследования отражены в таблице 2.

Таблица 2.

Диаметр клеток гриба и толщина капсулы в различных группах и органах

Группа	Диаметр клетки в мозговых оболочках (мкм)	Диаметр клетки в ткани легкого (мкм)	Толщина капсулы в мозговых оболочках (мкм)	Толщина капсулы в ткани легкого (мкм)
I	3,55±0,04	4,56±0,06	0,88±0,02	0,097±0,01
II	5,05±0,05	3,41±0,04	1,01±0,02	0,062±0,01
III	4,69±0,11	-	1,72±0,04	-
IV	3,76±0,05	3,93±0,06	1,11±0,03	0,96±0,04

В I группе диаметр клетки гриба в мозговых оболочках оказался меньше, чем в легких (p<0,001). Однако, на фоне проводимой антимикотической терапии, во II группе умерших пациентов диаметр клетки криптококка возрос в мозговых оболочках (p<0,001) и уменьшился в ткани легкого (p<0,001). В III группе диаметр клетки гриба в мозговых оболоч-

ках был несколько меньше, чем во II группе (p<0,01), однако значительно превышал таковой в I (p<0,001) (Рис. 4); поражения легочной ткани в данной группе не было.

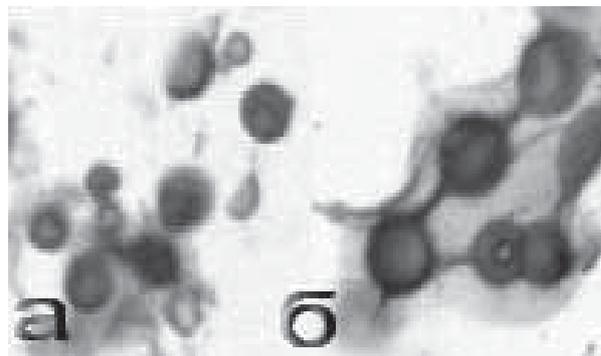


Рис 4. а – криптококки в мозговой оболочке пациента из I группы. Окраска альциановым синим, x1000; б – криптококки больших размеров и выраженной капсулой в мозговых оболочках пациента из III группы. Окраска альциановым синим, x1000

При ВСИР, в IV группе, диаметр клетки криптококка в мозговых оболочках был несколько выше, чем в I группе (p<0,05), и значительно ниже, чем во II и III группах (p<0,001); в ткани легкого диаметр клетки микроцета занимал промежуточное положение между I и II группами (p<0,001).

Толщина капсулы криптококков у умерших больных I группы в мозговых оболочках была меньше, чем в легких (p<0,001). Во II группе капсулы криптококков в ткани легких были тоньше, чем в I (p<0,001), а в мозговых оболочках толщина капсулы возросла (p<0,001). В III группе толщина капсулы микроцетов в мозговых оболочках была самой значительной (p<0,001). Толщина капсулы криптококков в IV группе была несколько меньше, чем в III, оставаясь больше, чем в I и II (p<0,001) (Рис. 4). В легких же толщина капсулы в IV группе значимо не отличалась от таковой в I группе.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при экспериментальном заражении мышей сильновирulentным штаммом криптококков, уже на 3 сутки после заражения криптококкоз носил генерализованный характер, а на 6 сутки все мыши погибли; отмечали наибольшую зону лизиса с наименьшим числом деформированных микроцетов. Как это было показано в работе Васильевой Н.В. [13], в случаях заражения менее вирулентными штаммами криптококков, на 3 сутки эксперимента криптококки обнаруживали лишь в центральной нервной системе; в течение инфекции увеличивалось число пораженных органов. Наибольшее число деформированных форм грибов и наименьшую зону лизиса выявили в головном мозге мышей, инфицированных наименее вирулентным штаммом. Результаты эксперимента аналогичны данным, полученным при ранее проводимых исследованиях [13].

Анализом аутопсийных наблюдений показано, что гистологические изменения в различных орга-

нах носили преимущественно альтернативный характер с минимально или слабо выраженным экссудативным или пролиферативным компонентом и большим количеством возбудителей. В то же время у пациентов, не получавших антиретровирусной терапии, было обнаружено гранулематозное воспаление с образованием гигантских многоядерных клеток. По данным литературы, такая гистологическая картина криптококкоза не характерна для ВИЧ-инфицированных, и обычно ее появление связывают у таких пациентов с восстановлением клеточного иммунитета на фоне ВААРТ [3, 18, 19]. При попытке объяснить данный феномен, никаких отличий от других умерших пациентов по длительности заболевания, уровню CD4-клеток и другим параметрами не выявили. Вероятно, такая морфология инфекции связана с низкой вирулентностью штаммов, т.к. показано, что менее вирулентные штаммы индуцируют гранулематозную реакцию [13]. Это подтверждается наличием во всех случаях преимущественно продуктивного воспаления лишь небольших периваскулярных литических полостей, и только в двух случаях обнаружили небольшие «микросты» в веществе головного мозга; криптококки приблизительно в равном соотношении были деформированными и округлыми, капсулированными. В то же время в нашем исследовании у пациента, получавшего антиретровирусную терапию наряду с антимикотической, отмечали умеренное количество возбудителей при умеренной клеточной реакции. Минимальное количество деформированных микромицетов, наличие умеренного лизиса вещества головного мозга, а также крайне низкий уровень и незначительное нарастание количества CD4-лимфоцитов при проведении антиретровирусной терапии, могут свидетельствовать о высокой вирулентности штамма – источника инфекции и неэффективности противовирусного лечения, что приводило к летальному исходу. Второй летальный исход у пациентки на фоне ВААРТ мы связывали с развитием ВСИР.

Установили различия в диаметре клеток и толщине капсул криптококков на тканевых срезах при различной терапии.

Проводимым ранее морфометрическим анализом показано, что размеры *C. neoformans* не зависят

от локализации возбудителя в различных органах, а также от разновидности иммунодефицитного состояния [13,20].

Толщина капсулы криптококков в легких у умерших пациентов, не получавших при жизни никакого лечения, оказалась достоверно больше, чем в головном мозге, что совпадает с описанными в научной литературе данными о толщине капсулы *C. neoformans* в различных органах у мышей [21]. Механизм этого явления до конца не ясен, однако уже более 60 лет известно, что на толщину капсулы влияют условия среды. Так, различную толщину капсулы криптококка в ткани головного мозга и легких связывают с различными уровнями концентрации железа в этих органах [22]. Воспалительный ответ в легких более выражен, чем в мозге, что может замедлять рост дрожжей в легких и объяснить большую толщину капсулы криптококков в ткани легкого [23]. Некоторые авторы связывают этот феномен с возможностью так называемого «переключения фенотипа», при котором спонтанно, с частотой выше, чем происходят соматические мутации, появляются колонии другой морфологии, что значительно оказывает влияние как на размер клетки гриба, так и на толщину капсулы [24, 25].

В опытах на культуре клеток антимикотики (амфотерицин В и флуконазол) уменьшили размер клетки и капсулы *C. neoformans* [26]. В экспериментах на зараженных криптококком мышцах при терапии амфотерицином В отмечали значительное снижение толщины капсулы и диаметра клетки криптококка в легких [27], что наблюдали и мы в своих исследованиях. Данные, полученные нами при проведении морфометрического анализа в мозговых оболочках, возможно, связаны с более низкой концентрацией антимикотиков в центральной нервной системе. Что касается противовирусной терапии, то в научной литературе есть сведения лишь о том, что индинавир (входит в состав ВААРТ) подавляет капсулообразование *in vitro* [28]. По нашим данным, значительный рост толщины капсулы в III группе может быть связан либо с неэффективностью проводимого лечения, либо с тем, что капсула является не только фактором вирулентности, но и выполняет защитную функцию [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bicanic T., Boehhout T., Del Poeta M., et al. Special report on 7th International Conference on Cryptococcus and Cryptococcosis // Mycology newsletter. – 2008. – P. 10-24.
2. Antinori S., Galimberti L., C. Magni C., et al. Cryptococcus neoformans infection in a cohort of italian AIDS patients: natural history, early prognostic parameters, and autopsy findings // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001. – Vol.20. – P. 711-717.
3. Bicanic T., Harrison T. Cryptococcal meningitis // British Medical Bulletin. – 2005. – Vol.72, №1. – P. 99-118.
4. Chretien F., Lortholary O., Kansau I., et al. Pathogenesis of cerebral Cryptococcus neoformans infection after fungemia // J. Infec. Dis. – 2002. – Vol.186. – P. 522-530.
5. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Тишкевич О.А. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Архив патологии. – 2008. – Т.70, №6. – С. 44-48.
6. Покровская А.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. Система регистрации и анализа данных о СПИДе в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – №3. – С. 13-16.
7. Kwon-Chung K.J., Varma A. Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? // FEMS Yrast. Res. – Vol.6. – 2006. – P. 574-587.

8. *Bovers M., Hagen F., Kuramae E.E., et al.* AIDS patient death caused by novel *Cryptococcus neoformans* x *C. gattii* hybrid // *Emerg. Infect. Dis.* – Vol.14, №7. –2008. – P. 1105-1108.
9. *Босак И.А.* Выделение и характеристика изолятов *Cryptococcus neoformans* из окружающей среды г. Санкт-Петербурга // *Пробл. мед. микол.* – 2009. – Т.11, №3 – С. 43-46.
10. *Drevets D.A., Leenen P.J.M.* Leukocyte-facilitated entry of intracellular pathogens into central nervous system // *Microbes and Infection.* – 2000. – Vol.2. – P. 1609-1618.
11. *Chang Y.C., Stins M.F., McCaffery M.J., et al.* Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood-brain barrier // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol.72, №9. – P. 4985-4995.
12. *Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F., et al.* Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol.50. – P. 291-322.
13. *Васильева Н.В.* Факторы патогенности *Cryptococcus neoformans* и их роль в патогенезе криптококкоза: Автореф. дисс...докт. биол. наук. – СПб., 2005. – 42 с.
14. *Breton G., Dupont B.* Syndromes de reconstitution immunologique au cours des mycoses systemiques chez les patients infectes par le VIH // *J. de Mycologie Medicale.* – 2005. –Vol.15. – P. 77-92.
15. *Shelburne S.A., Montes M. and Hamill R.J.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions// *J. Antimicrob. Chem.* – 2006. – Vol.57. – P. 167-170.
16. *Markowitz G. S., Concepcion L.F., Stephen M., et al.* Autopsy patterns of disease among subgroups of an inner-city Bronx AIDS population // *J. of AIDS and Human Retrovirology.* – 1996. – Vol.13, №1. – P. 48-54.
17. *Benesova P., Buchta V., Cerman J., et al.* Cryptococcosis – a review of 13 autopsy cases from a 54-year period in a large hospital // *APMIS.* – 2007. – Vol.115. – P. 177-183.
18. *Хмельницкий О.К., Насыров Р.А., Васильева Н.В. и др.* Патоморфология криптококкоза головного мозга при иммунодефицитных состояниях различного генеза // *Архив патологии.* – 2005. – №2. – С. 10-13.
19. *Shibuya K., Hirata A., Omuta J., et al.* Granuloma and cryptococcosis // *J. Infect. Chem.* – 2005. – Vol.11. – P. 115-122.
20. *Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М.* Патоморфология микозов человека. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 432 с.
21. *Rivera J., Feldmesser M., Cammer M., et al.* Organ-dependent variation of capsule thickness in *Cryptococcus neoformans* during experimental murine infection // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol.66, №10. – P. 5027-5030.
22. *McFadden D., Zaragoza O., Casadevall A.* The capsule dynamics of *Cryptococcus neoformans* // *Trends in Microbiology.* – 2006. – Vol.14, №11. – P. 497-505.
23. *Zaragoza O., Casadevall A.* Experimental modulation of capsule size in *Cryptococcus neoformans* // *Biological Procedures Online.* – 2004. – Vol.6, №1. – P. 10-15.
24. *Fries B.C., Taborda C.P., Serfass E., et al.* Phenotypic switching of *Cryptococcus neoformans* occurs in vivo and influences the outcome of infection // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol.108, №11. – P. 1639-1648.
25. *Jain N., Li Li, McFadden D.C., et al.* Phenotypic switching in a *Cryptococcus neoformans* variety gattii stain is associated with changes in virulence and promotes dissemination to the central nervous system // *Infect. Immun.* – 2006. – Vol.74, №2. – P. 896-903.
26. *Nosanchuk J.D., Cleare W., Franzot S.P., et al.* Amphotericin B and Fluconazole affect cellular charge, macrophage phagocytosis, and cell morphology of *Cryptococcus neoformans* at subinhibitory concentrations// *Antimicrob. Chem.* – 1999. – Vol.43, №2. – P. 233-239.
27. *Zaragoza O., Mihu C., Casadevall A., et al.* Effect of Amphotericin B on capsule and cell size in *Cryptococcus neoformans* during murine infection // *Antimicrob. Chem.* 2005. – Vol.49, №10. – P. 4358-4361.
28. *Monari C., Pericolini E., Bistoni G., et al.* Influence of Indinavir on virulence and growth of *Cryptococcus neoformans* // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol.191. – P. 307-311.
29. *Елинов Н.П.* Химия микробных полисахаридов. – М.: Высшая школа, 1984. – 237 с.

Поступила в редакцию журнала 30.11.2010

Рецензент: Р.А. Аравийский



ДЕЙСТВИЕ ИЗОКОНАЗОЛА В ОТНОШЕНИИ ИЗБРАННЫХ БАКТЕРИЙ

**Босак И.А. (лабораторный миколог)*,
Котрехова Л.П. (зав.отделением)**

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

© Босак И.А., Котрехова Л.П., 2010

В статье представлены результаты исследования антибактериальной активности субстанции изоконазол – основного действующего вещества, входящего в состав кремов Травоген и Травокорт. В качестве тест-культур были использованы микроорганизмы, выделенные с кожи больных с бактериально-грибковой инфекцией: два вида из рода *Staphylococcus* – *S. aureus* и *S. haemolyticus*, а также *Streptococcus viridans*. В результате исследования установлено, что субстанция изоконазол действует бактериостатически и бактерицидно в отношении изученных тест-культур трех видов бактерий.

Ключевые слова: бактериально-грибковые инфекции, изоконазол, чувствительность

EFFECT OF ISOCONAZOLE AGAINST THE SELECTED BACTERIA

**Bosak I.A. (laboratory mycologist),
Kotrehova L.P. (head of the department)**

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

© Bosak I.A., Kotrehova L.P., 2010

The results of investigation on antibacterial activity of a substance isoconazole – main active ingredient included in creams Travogen and Travokort have been presented in this article. Test cultures of microorganisms were isolated from skin of patients with mixed bacterial-fungal infections: two species of the genus *Staphylococcus* – *S. aureus* and *S. haemolyticus* and also *Streptococcus viridans*. The result of the study showed that substance isoconazole produce bacteriostatic and bactericidal effect against test cultures of three bacterial species.

Key words: isoconazole, myco-bacterial infections, sensitivity

Первое десятилетие нового тысячелетия ознаменовалось ростом числа больных с бактериально-грибковыми поражениями кожного покрова. Это связано с внедрением в медицинскую практику новых методов лечения с применением иммуносупрессивных препаратов. Развитию бактериально-грибковых инфекций кожи способствует добавление веществ с выраженным антимикробным эффектом (триклозана, диоксидина) в косметические и гигиенические средства для ежедневного ухода за кожей, что, в свою очередь, приводит к нарушению биоценоза кожного покрова.

Признано, что на всей поверхности кожи человека, в расчете на общую микробную популяцию, *Staphylococcus aureus* составляет примерно 5% [1]. Наиболее обычными локализациями золотистого стафилококка у здоровых людей считают полость носа – до 35% обследованных лиц, межпальцевые промежутки – до 23%, носительство на руках – 13%, подмышечные ямки – 2–7%. *S. haemolyticus*, в основном, выделяют с кожи грудной клетки и вокруг пупка.

Альфа-гемолитические стрептококки, часто обозначаемые как *Streptococcus viridans*, занимают экологическую нишу в ротовой полости, из которой происходит распространение стрептококков на лицо и далее по всей поверхности тела. Ряд авторов выделяли культуры зеленеющего стрептококка с кистей рук у 30% обследованных здоровых людей [1].

Candida spp. и *Malassezia* spp. – представители нормобиоты кожи человека. Однако при иммунодефицитных состояниях, эндокринопатиях, хронических дерматозах они в сочетании с бактериями вызывают бактериально-грибковые поражения кожи. Первичные патогены кожи – дерматомицеты (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.) также становятся причиной развития микст-инфекций. Нередко микст-инфекции, в силу разных обстоятельств, сопровождаются выраженной воспалительной реакцией с проявлениями экссудации, мокнутия и неприятными субъективными ощущениями – зудом и жжением. Лечение таких больных требует назначения нескольких препаратов разных фармакологических групп: антибиотиков, антимикотиков и глюкокортикостероидов местного действия. В состав официальных комбинированных препаратов, как правило, входят клотримазол или полиеновые антимикотики, гентамицин или тетрациклин. Эти действующие вещества оказываются не всегда достаточно эффективными по отношению к большинству возбудителей бактериально-грибковых инфекций. В некоторых случаях сочетание антибиотика и антимикотика способствует сенсibilизации и вызывает нежелательные явления, проявляющиеся усилением зуда и выраженностью воспалительной реакции. Поэтому применение комбинированного препарата Травокорт®, в состав которого входят сильный глюкокортикостероид – дифлукортолона валерат и антимикотик широкого спектра действия

* Контактное лицо: Босак Илья Алексеевич
Тел.: (812) 303-51-45

с выраженным антибактериальным эффектом – изокназол, позволяет добиться быстрого и надежного эффекта в терапии бактериально-грибковых инфекций кожи. В случаях отсутствия выраженного воспаления при бактериально-грибковых инфекциях возможно применение крема Травоген®, содержащего только изокназол, являющегося действующим веществом вышеперечисленных лекарственных препаратов.

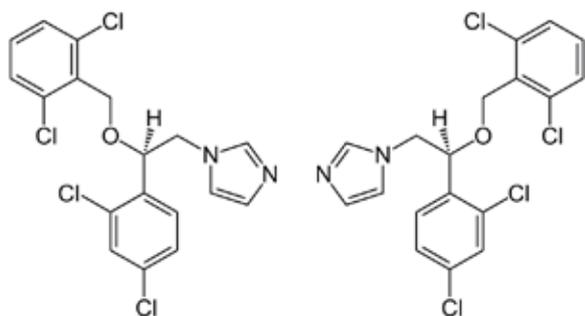


Рис.1. Изокназол

Изокназол – это $-(RS)-1-[2-[(2,6-дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорофенил)этил]-1H-имидазол$ – препарат азолового ряда, который является синтетическим производным имидазола. Как и другие антимикотические препараты из этой группы, изокназол нарушает нормальный синтез эргостерола в плазматической мембране клетки гриба, ингибируя стадию альфа-деметилирования ланостерола, что обеспечивает фунгистатическое, а при продолжительном использовании – и фунгицидное действие препарата. Изокназол обладает выраженной активностью против основных возбудителей дерматомикозов: *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp. Он активен также в отношении плесневых и дрожжеподобных грибов, а также некоторых грамположительных бактерий [2-5].

Противогрибковая активность изокназола, в отличие от его антибактериального действия, хорошо изучена. В связи с этим нами было проведено исследование антибактериальной активности изокназола по отношению к основным возбудителям бактериально-грибковых инфекций. Учитывая общие места локализации отдельных представителей микро- и бактериобиоты (крупные складки кожи, межпальцевые пространства и др.), на гладкой коже и слизистых оболочках открытых полостей мы определили минимальную ингибирующую концентрацию изокназола в отношении трёх представителей грамположительных кокков, изолированных с кожи человека.

Цель исследования – изучить антибактериальную активность в отношении трех возбудителей бактериально-грибковых инфекций: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridians*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест-культуры микроорганизмов, выделенные от пациентов с микро-бактериальной инфекцией кожи:
Staphylococcus aureus 10-изолятов

Staphylococcus haemolyticus 10-изолятов

Streptococcus viridans 10-изолятов

Среды (питательные): мясо-пептонный бульон, мясо-пептонный агар, кровяной агар, желточно-солевой агар, полужидкий (1,2%) питательный агар.

Изокназол, субстанция № 80166010

Оборудование: микроскоп, термостат, рефрижератор.

Выделение культур микроорганизмов. Все культуры микроорганизмов были выделены с кожи больных с бактериально-грибковой инфекцией, находившихся на лечении в микологической клинике НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СПб МАПО в период с 14.05 по 2.06.2010 г. Выделение культур бактерий производили путем прямого посева биоматериала (кожные чешуйки, отделяемое эрозий, пустул) на плотную питательную среду (кровяной агар). Видовую идентификацию бактерий рода *Staphylococcus* spp. проводили по результатам культурального исследования (посевы на плотные питательные среды – кровяной агар и желточно-солевой агар), микроскопии мазков, окрашенных по Граму, а также при помощи тест-системы Staph Plus® (BioMerieux).

Бактерии рода *Streptococcus* spp. идентифицировали по морфологии колоний на кровяном агаре, типу гемолиза (α -гемолиз) и микроскопии мазков, окрашенных по Граму.

Культуры бактерий пересеивали в столбики полужидкого питательного агара и сохраняли в рефрижераторе при +4 °С.

Определение чувствительности

Определение чувствительности проводили методом серийных разведений в жидкой питательной среде согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» МУК 4.2.1890-04.

Титрование выполняли методом последовательных двукратных разведений, начиная с максимальной концентрации 100 мкг/мл до минимальной – 0,195 мкг/мл.

Взвеси бактерий готовили из суточной культуры, выращенной при 37 °С на мясо-пептонном агаре в пробирках, затем клеточную массу снимали с поверхности агара, помещали в стерильную пробирку, постепенно добавляя 0,85% раствор натрия хлорида до густоты рабочих взвесей 5 ЕД по стандарту мутности. Количество вносимой рабочей взвеси в каждую пробирку ряда составляло 0,1 мл.

Минимальной бактериостатической концентрацией исследуемого препарата считали разведение в последней пробирке, где визуально отсутствовал рост микроорганизма.

Для определения бактерицидного действия исследуемого препарата делали высев штрихами микробиологической петлей на секторы среды мясо-пептонного агара в чашках Петри из каждой пробирки, в которой визуально отсутствовал рост тест-культуры, а также из контрольной пробирки,

в которую не вносили изоконазол. Чашки с высевом ставили в термостат при температуре 37 °С на 24 часа или до появления роста колоний в контрольном секторе, после чего учитывали рост культуры во всех секторах.

Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1.

**Активность изоконазола in vitro
в отношении тест-культур бактерий – изолятов
из патологического материала**

Тест-культура	Минимальная бактериостатическая и бактерицидная концентрации, мкг/мл	
	бактериостатическая	бактерицидная
<i>Staphylococcus aureus</i> (M ± σ)	2,14 ± 1,01	4,45 ± 2,02
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (M ± σ)	1,05 ± 0,45	2,11 ± 0,91
<i>Streptococcus viridans</i> (M ± σ)	2,97 ± 1,37	5,94 ± 2,74

В результате исследования установлено, что субстанция изоконазол действует бактериостатически и бактерицидно в отношении изученных тест-культур трех видов бактерий: *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. viridans*. Установленные бактериостатический и бак-

терицидный эффекты изоконазола в сочетании с его антифунгальной активностью по отношению к основным возбудителям бактериально-грибковых инфекций (дерматомицетов и дрожжеподобных грибов) позволяют широко применять препараты Травоген® и Травокорт® для лечения микст-инфекций кожи.

ВЫВОДЫ

1. Изоконазол обладает бактериостатическим и бактерицидным эффектами в отношении трех видов изученных тест-культур: *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. viridans*.

2. Минимальная ингибирующая концентрация изоконазола, в среднем, составила от 1,05±0,45 мкг/мл – для *S. haemolyticus*, 2,14±1,01 мкг/мл – для *S. aureus* и 2,97±1,37 мкг/мл – для *S. viridans*.

3. Бактерицидное (убивающее) действие изоконазола в отношении тех же бактерий составило 2,11±0,91 мкг/мл – для *S. haemolyticus*, 4,45±2,02 мкг/мл – для *S. aureus* и 5,94±2,74 мкг/мл – для *S. viridans*.

4. Кремы Травоген® и Травокорт® можно применять при лечении бактериально-грибковых поражений кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нобл У.К. Микробиология кожи человека. – М.: «Медицина», 1986.
2. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова А.П., Михайлова М.А. Мониторинг чувствительности клинически значимых микромицетов к изоконазолу (субстанции кремов Травоген, Травокорт), оценка его эффективности и безопасности в лечении больных микозами кожи // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – №2. – С.19-21.
3. Евстафьев В.В., Петрова Г.А., Васильева Н.В. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного проспективного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген (изоконазол) и крема Травокорт (изоконазол, дифлукортолон) у больных ограниченными микозами кожи разной этиологии и локализации // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – № 1. – С.15-21.
4. Молочков А.В., Шульман Е.И., Устинов М.В. и др. Результаты наблюдательного исследования трамплин по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген и крема Травокорт в Москве // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №2. – С.101-105.
5. Havlickova B., Friedrich M. The advantages of topical combination therapy in the treatment of inflammatory dermatomycoses // Mycoses. – 2008. – №51, Suppl.4. – P.16-26.

Поступила в редакцию журнала 14.12.2010

Рецензент: А.В.Соболев



КОНГРЕССЫ И КОНФЕРЕНЦИИ
INTERNATIONAL MEETING ON EMERGING DISEASES AND SURVEILLANCE
FEBRUARY 4-7, 2011
VIENNA, AUSTRIA

**МЕЖДУНАРОДНОЕ СОВЕЩАНИЕ ПО ВОПРОСАМ ВОЗНИКАЮЩИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ**
4-7 ФЕВРАЛЯ, 2011
ВЕНА, АВСТРИЯ

Preliminary Program: The preliminary program will be available in July 2010. It will be found at <http://imed.isid.org>

Abstract Submission: The deadline for abstract submission is December 1, 2010

For further information contact:

International Society for Infectious Diseases
1330 Beacon Street, Suite 228
Brookline, MA 02446 USA
Phone: (6 17) 277-055
Fax: (6 17) 278-9113
E-mail: info@isid.org
<http://imed.isid.org>

**21ST EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS
DISEASES (ECCMID)/**

27TH INTERNATIONAL CONGRESS OF CHEMOTHERAPY (ICC)

7-10 MAY 2011

MILAN, ITALY

**21 ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И
ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ /**

27 МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ХИМИОТЕРАПИИ

7-10 MAY 2011

МИЛАН, ИТАЛИЯ

Call for Papers

Deadline for submission of abstracts: 21 December 2010

Preliminary Programme

The Preliminary Programme will be available in September 2010 and will include information on abstract submission, registration and hotel reservation. Please return the attached card to receive the Preliminary Programme.

Administrative Secretariat

21th ECCMID/27th ICC 2011
c/o Congress Switzerland
Association House
Freie strasse 90
4002 Basel, Switzerland
Phone +41 61 686 77 11
Fax +41 61 686 77 88
E-mail: basel@congress.com
www.escmid-icc2011.org

Scientific Secretariat

21th ECCMID/27th ICC 2011
c/o ESCMID Executive Office
Association House
Freie strasse 90
4002 Basel, Switzerland
Phone +41 61 686 77 99
Fax +41 61 686 77 98
E-mail: eccmid@escmid.org

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ (XIV КАШКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ)

22-23 ИЮНЯ 2011 Г.
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Проблема конференции:

«Микозы и микоаллергозы. Новые технологии в диагностике микозов».

Научная тематика:

- | | |
|------------------|---------------------------------------|
| 1. Криптококкоз. | 6. Редкие и необычные микозы. |
| 2. Аспергиллез. | 7. Дерматомикозы. |
| 3. Кандидоз. | 8. Биопленки. |
| 4. Зигомикоз. | 9. Грибы - биодеструкторы. |
| 5. Малассезиоз | 10. Новые методы диагностики микозов. |

В рамках конференции состоятся пленарные заседания, лекции (в т.ч. ведущих зарубежных специалистов), а также сателлитные симпозиумы и мастер-классы по клинической и лабораторной микологии.

В дни проведения конференции 23 и 24 июня 2011 г. Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) проводит семинар «Инвазивные грибковые инфекции. Обсуждения и уроки клинической практики». Условия участия на www.escmid.org.

Место проведения конференции:

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ул. Кирочная, д. 41.

Порядок оформления тезисов:

- тезисы должны содержать: цель, краткое описание методов и средств, результаты;
- объём тезисов – не более 1 страницы (кегель – 12 пт., все поля по 2 см, интервал между строками – 1,5);
- название работы, фамилии и инициалы авторов, название учреждения, город, страна должны быть на русском и английском языках;
- тезисы необходимо направить в оргкомитет по электронной почте вложенным файлом Microsoft Word. Файл именуется: *Тезисы Фамилия И.О. первого автора Город*.

Тезисы будут опубликованы в журнале «Проблемы медицинской микологии». Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий. Редакция оставляет за собой право отклонить тезисы не прошедшие рецензирование.

Сроки подачи заявок:

на публикацию тезисов	01 мая 2011 г.
на участие в работе конференции	01 мая 2011 г.
на устный доклад	01 мая 2011 г.
на бронирование гостиницы	01 мая 2011 г.

Зарегистрированные участники конференции получают программу и дополнительную информацию о мероприятиях, которые будут предложены организаторами в период проведения конференции, по адресу электронной почты или факсу, указанному участником в регистрационной форме.

Оргкомитет Конференции:

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава

<http://www.spbmapo.ru>

e-mail: mycoconference@spbmapo.ru

тел./факс (812) 303-51-40

194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28.

5TH TRENDS IN MEDICAL MYCOLOGY

2-5 OCTOBER 2011 VALENCIA, SPAIN

5 КОНФЕРЕНЦИЯ «ТЕНДЕНЦИИ В МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»

2-5 ОКТЯБРЯ 2011 ВАЛЕНСИЯ, ИСПАНИЯ

Congress secretariat:

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

**22ND ESCMID (EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND
INFECTIOUS DISEASES)**

*31 MARCH – 3 APRIL 2012
LONDON, UNITED KINGDOM*

**22 ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*31 МАРТА – 3 АПРЕЛЯ 2012
ЛОНДОН, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ*

Congress secretariat:

22nd ECCMID 2012, c/o
Congrex Switzerland Ltd.
Freie Strasse 90,
4002 Basel, Switzerland
Phone +41 61 686 77 11, Fax +41 61 686 77 88
E-mail: basel@congrex.com
eccmid@escmid.org

**ESCMID (EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES)
ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ
И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*POSTGRADUATE EDUCATION COURSES AND WORKSHOPS IN 2010-2011
ПОСДИПЛОМНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ КУРСЫ
И ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ В 2010-2011 ГГ.*

7-10 May 2011: 21st ECCMID/27th ICC (Milan, Italy)
7-10 мая 2011: 21 ECCMID/27 ICC (Милан, Италия)

Summer 2011: 10th ESCMID Summer School (Treviso, Italy)
Лето 2011: 10 ESCMID Летняя школа (Тревизо, Италия)

Information

ESCMID Executive Office, c/o Congrex Switzerland Ltd
Association House, P.O. Box, 4002 Basel, Switzerland
Phone + 41 61 686 77 99, Fax + 41 61 686 77 98
www.escmid.org
info@escmid.org



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 по почте с приложением диска (с распечаткой текста на бумаге в 2-х экземплярах) или по электронной почте (mycobiota@spbmapo.ru), подготовленными в текстовом редакторе Win Word. Статьи должны быть напечатаны шрифтом № 12 через 1,5 интервала. 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. (полностью) одного из авторов, его должность, адрес электронной почты (для связи) и номер телефона.

Правила оформления статей:

Сначала пишется название статьи заглавными буквами (шрифт 12 – жирный). Затем через 2 интервала указываются фамилии авторов, инициалы и должности (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, инициалы и должности автора (-ов), резюме (без написания слов «abstract, summary») и ключевые слова (не более 7).

Затем через 3 интервала и с красной строки печатать 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 (ноль), 1 и I (единицу и заглавную латинскую И), 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 (Staib, 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 проставляются 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) или в электронном виде. На микрофотографиях изображается масштаб, в подписях к ним необходимо указывать собственные увеличения объектива и окуляра, и, возможно, коэффициент усиления увеличения за счет дополнительных оптических приспособлений (например, для некоторых бинокулярных микроскопов x 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: *Пармасто 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 направляется по адресу: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28, НИИ ММ им.П.Н.Кашкина СПб МАПО.

Тел: (812) 303-51-45;

тел./факс: (812) 510-62-77

E-mail: mycobiota@spbmapo.ru;

egukova@mail.ru

Заведующая редакцией: Гукова Елена Станиславовна

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ СТАТЕЙ!

Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее – Академия) «Проблемы медицинской микологии» автор статьи предоставляет Академии право использовать статью в любой форме и любым способом, предусмотренными п. 2 ст. 1270 Гражданского Кодекса Российской Федерации, в том числе: воспроизведение статьи; распространение статьи путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров; сообщение в эфир; сообщение по кабелю; перевод или другая переработка статьи; доведение статьи до всеобщего сведения; передача права использования статьи третьим лицам (сублицензионный договор); извлечение и обработка метаданных статьи.

Автор статьи гарантирует, что он является обладателем передаваемых Академии прав (правообладателем).

Территория, на которой допускается использование прав на статью, не ограничена.

Передача прав на статью осуществляется без выплаты автору статьи вознаграждения.

Академия вправе использовать статью в течение срока действия исключительного права правообладателя на статью.

Автор предоставляет Академии право обработки своих персональных данных.

В связи с вышеизложенным, редакционная коллегия журнала «Проблемы медицинской микологии» просит авторов, **вместе с сопроводительным письмом от организации, присылать бумагу с текстом следующего содержания:**

«Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее – Академия) «Проблемы медицинской микологии» я _____ (указать ФИО) предоставляю Академии право использовать мою статью _____ (название статьи) в любой форме и любым способом, указанном в «Правилах предоставления рукописей авторами» журнала «Проблемы медицинской микологии».

Сопроводительное письмо к статье должно быть написано и подписано собственноручно автором статьи.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Journal «Problems of Medical Mycology» aims to publish original, not previously published in other publications in Russia or abroad, articles, scientific reviews, discussions, book notice, methodological developments, chronicle and information. Preliminary reports are not accepted. Articles must be accompanied by direction of the institution(s) in which is satisfied the work.

Each author may submit no more than 2 articles in one number of the journal.

Articles submitted in Russian language with optional extended summaries in English version of no more than 20 lines. You can submit articles in English, with summary in Russian language in the amount of up to 20 lines.

Articles submitted to the editor by mail with attachment disc (with printed text on paper in 2 copies) or by e-mail (mycobiota@spbmapo.ru), prepared in a text editor Win Word. Articles should be typed in number 12 through the 1,5 interval. All pages should be numbered.

Size of manuscripts should not exceed 12 typewritten pages, including figures, tables, photographs and captions, a list of cited literature available at of the individual sheets. Number of illustrations should not exceed two pages.

Manuscript signed by the author (co-authors), on a separate page is written surname, first name (full) one of the authors, post, e-mail address (for communication) and phone number.

Submission Guidelines:

First, is written the name of the article uppercase (font size 12 – Bold). Then after 2 intervals indicate the names of authors, initials and posts (size 12 – Bold). Further, through the 2 intervals is written the title of the institution where the work is done. Then after 2 intervals print summary in Russian (without writing the word «resume»). After 2 intervals indicate not more than 7 keywords. Then after 2 interval (font – 12) is written the title in English language, names, initials, posts of the author (s), the title of the institution, summary and keywords (not more than 7).

Then after 3 intervals and in the red line print the text in the following order: a brief introduction, materials and methods, results and discussion, conclusions, quoted literature.

Latin names of fungus should be written in italics, if the header named genus and species of the fungus, then after it should indicate the author, who wrote the first specie (Eg, *Aspergillus fumigatus* Fres.). In the text this form will not be repeated and the repeated mention of the fungus genus name abbreviated to the first letter (for example, when you first write in the text *Aspergillus fumigatus*, with repetition – *A. fumigatus*).

Author(s) should be specified(s) not only in the title

of the article, but also in the first mention in the text (if you do not have it in the header) and in the list of possible species. In the figure captions and in the captions to the tables full names of genus and species are given once.

Names of institutions at the first mention in the text are fully and immediately in parentheses are taken their abbreviations which enjoyed in the following text of article, for example, St. Petersburg Medical Academy of postgraduate education (SEI APE Spb MAPE), Moscow State Medical Academy named Sechenov (Sechenov's MMA), etc.

Write clearly and distinguish between O, o, and 0 (zero), 1 and I, I and J, q and g, Russian O and English Q. Footnotes should be sequentially numbered throughout the article. The content of the tables should not be duplicate in the text. Tables should have serial numbers, if more than one. Text tables printed in 2 intervals.

All terms which used in the paper should conform strictly to the current nomenclature (anatomical, histological, etc.), names of drugs – the State Pharmacopoeia, unity of physical quantities – the International System of Units (SI).

In the text, write the name of authors and in parentheses – the year of work publication, for example: Staib (1992) observed ...». References to works arranged in chronological order's publication of studies.

Literature referred in the text (no older than 10 years) get in list at the end of articles in the manner in which it is cited in the text of work; respective number of articles is written in square brackets.

Images (photos) should have serial numbers that should be referenced in the text. Images (photos) are enclosed in a separate envelope (two copies) or in electronic form. On the microphotographs depicted scale, in the captions to them indicate their own increase of lens and eyepiece, and, possibly, the gain increases due to the additional optical devices (for example, some binocular microscopy x 1,5). On the back of the picture pointing by soft pencil without pressing the author's name, number and desirable - a decrease picture (photo) and the top of figure.

For articles written in English, literature, cited in the text and in the conductivity in the list should be presented in English translation, for example: Lesovoy V.S., Lipnitskiy A.V. Ochкурова O.M. Oral candidosis // J. Problems of Medical Mycology. – 2003. – Vol.5, №1. – P.21-24.

Making a list of references

For books written surnames and initials of authors, book title, place of publication (city), publisher, year, total number of pages, for example: Yelinov N.P., Vasilyeva N.V., Stepanova A.A., Chilina G.A. *Candida. Candidosis. Laboratory diagnosis.* – St. Petersburg, 2010. – 224 p.

For articles published in magazines, pointing out the names and initials of authors, article title, journal title, year, volume number, first-hand and on the last page of the article, for example: Karpunina T.I., Olina A.A., Mashurov M.G., Chemurzieva N.V., Drabcova V.A.

Phospholipases of opportunistic fungi: their potential role in pathogenesis and diagnosing of mycoses // J. Problems of Medical Mycology. – 2006. – Vol.8, №4. – P.41-46.

For articles published in collections written the surname and initials of authors, the title of article, title of book, edition, place of (city), publisher, year, first and last page of the article, for example: Zhuravleva N.P., Vasilyeva N.V., Chilina G.A., Solovjova G.I., Bosak I.A. The spontaneous variability of selectioned strains in populations of *Aspergillus fumigatus* Frezenius – producents of allergens //Collection of scientific articles SPb MAPE. – SPb.: SPb MAPE, 2009. – P.11-14.

For abstracts of theses, for example: Vasilyeva N.V. Factors of pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* and their role in the pathogenesis of cryptococcosis: Abstracts of theses of Diss ... Doctor. Biol. Science. – St.Petersburg, 2005. – 42 p.

The editors reserve the right to reduce the articles and make editorial corrections.

In the event of a return to the author of the manuscript for processing the date of its receipt is stored for 4 months. When the work was deviate the article can not be returned to the author.

At the end of the paper accepted for publication given the name of reviewer.

Frequency of issue of the journal: 1 number in a quarter, 1 volume in year.

All articles are published for free.

All correspondence sent to the address:

194291, Russia, St. Petersburg,
Santiago de Cuba str., 1/28,
Kashkin Research Institute of Medical Mycology
Tel: (812) 303-51-45;
tel. / fax: (812) 510-62-77
E-mail: mycobiota@spbmapo.ru;
egukova@mail.ru

Head of the editorial office: *Elena Gukova*



Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (СПб МАПО)
Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина (НИИ ММ) СПб МАПО
Адрес редакции: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28. Тел.: (812) 303-51-45, факс (812) 510-62-77
E-mail: mycobiota@spbmapo.ru. Заведующая редакцией: Е.С.Гукова.

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education
Kashkin Research Institute of Medical Mycology
Address of Editorial Office: Santiago-de-Cuba str., 1/28, Saint Petersburg, 194291, RUSSIA. Tel.: (812) 303-51-45, Fax (812) 510-62-77
E-mail: mycobiota@spbmapo.ru. Manager of Editorial Office: E.S.Gukova

«ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»
Пер. № 77-1396 от 20.12.1999 г. ISSN 1999-6780
Журнал включен в реферативный журнал и базы ВИНТИ.
Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной системе по периодическим и продолжающимся изданиям
«Ulrich's Periodicals Directory».

Оригинал-макет — НИИ «Медицинской микологии им. П. Н. Кашкина СПб МАПО».
Подписано в печать 20.12.2010. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 6. Тираж 999 экз.



Дорогие читатели журнала!

*Сердечно поздравляем Вас с замечательными праздниками –
Новым Годом и Рождеством!*

*Желаем хорошего здоровья, больших творческих успехов и
реализации всех добрых замыслов!*



*Идет зима, метелями играя,
Прещит мороз и лето далеко,
И мы Вас с Новым годом поздравляя,
Улыбки дарим и тепло!
Пусть радость новой встречи,
В кругу семьи, в кругу друзей
Согреет Вас в предновогодний вечер,
Чтоб сердцу было веселей!*

Коллектив редакции журнала «Проблемы медицинской микологии»

Уважаемые читатели журнала
«Проблемы медицинской микологии!»

Сообщаем, что открыта подписка на журнал на 2-е полугодие 2011 года (**каталог «Роспечать»**).

Наш подписной индекс - **83006**

Периодичность – 4 номера в год.

Стоимость 1 номера – 150 руб.

Стоимость подписки на 1-ое полугодие – 300 руб.

Ф. СП-1	АБОНЕМЕНТ на газету			83006
	журнал			(индекс издания)
	<i>Проблемы медицинской микологии</i>			Количество комплектов
	на 2011 год по кварталам:			
	1	2	3	4
	Куда			
	(почтовый индекс)		(адрес)	
Кому				
(фамилия, инициалы)				

-- ✂

				ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА		
	ПВ	место	литер	на газету	83006	
				журнал	(индекс издания)	
	<i>«Проблемы медицинской микологии»</i>					
	(наименование издания)					
	Стоимость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов:	
		переадресовки	руб.	коп.		
На 2011 год по кварталам:						
1	2	3	4			
Куда:						
(почтовый индекс)			(адрес)			
Кому:						
(фамилия, инициалы)						

