

#### 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

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), 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), 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., academician of RAMS, prof. (Russia), Iu.A. Medvedev — M.D., prof. (Russia), A.K. Mirzabalaeva — M.D., prof. (Russia), S.M. Ozerskaya — Ph.D. (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), N.V. Shabashova — M.D., prof. (Russia), M.A. Shevyakov — M.D., prof. (Russia), A.V. Sobolev — M.D., prof. (Russia), A.A. Stepanova — Ph.D. (Russia), 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. 14, № 3, 2012*

North-Western State Medical University  
named after I.I. Mechnikov  
Kashkin Research Institute  
of Medical Mycology (KRI MM)

# ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

*Том 14, № 3, 2012*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (СЗГМУ)  
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

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), 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), 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., акад. РАМН, профессор  
(Россия), Ю.А. Медведев — д.м.н., профессор (Россия),  
А.К. Мирзабалаева — д.м.н., профессор (Россия),  
С.М. Озерская — к.б.н. (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),  
А.А. Степанова — д.б.н. (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),  
М.А. Шевяков — д.м.н., профессор (Россия)

**Проблематика журнала:** Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской микробиологии — биология возбудителей, клиника, диагностика, эпидемиология, иммунитет, терапия и профилактика инфекций, микроорганизмы-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 infections, microorganisms — contaminants in laboratory, clinical and other conditions.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

Себорейный дерматит (обзор). <i>Корнищева В.Г., Могилева Е.Ю.</i> .....	3
Опportunистические инфекции у больных, получающих терапию антицитокиновыми препаратами (обзор). <i>Беляева Е.Н., Шевяков М.А., Соловьёва Т.Н., Елькин А.В.</i> .....	12
Системы поддержки принятия врачебных решений как инструмент повышения качества дерматовенерологической помощи (обзор). <i>Раводин Р.А.</i> .....	23

## КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ

Иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза у гематологических пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. <i>Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомоллова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В.</i> .....	27
Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. <i>Симбарская М.А., Долго-Сабурова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Шабашова Н.В., Учеваткина А.Е.</i> .....	32
Клинико-микологический профиль поверхностных микозов в Алтайском краевом кожно-венерологическом диспансере. <i>Иванова Ю.А., Райденко О.В.</i> .....	38
Плесневые поражения кожи и мягких тканей в клинической практике. <i>Иванова Ю.А.</i> .....	43
Особенности кандидоза пищевода у больных пожилого и старческого возраста. <i>Албегова Д.М.</i> .....	49

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МИКОЛОГИЯ

Микромицеты в естественной среде обитания и в помещениях - их потенциальная опасность для здоровья людей. <i>Доршакова Е.В., Елинов Н.П., Павлова И. Э., Богомоллова Т.С., Чилина Г.А., Васильева Н.В.</i> .....	53
Молекулярная идентификация представителей Zygomycetes из Российской коллекции патогенных грибов по нуклеотидным последовательностям рДНК. <i>Михайлова Ю.В., Полищук А.Г.</i> .....	59
Характеристика микробного пейзажа на/в объектах внешней среды медицинского учреждения инфекционного профиля. <i>Чарушина И.П., Фельдблюм И.В.</i> .....	64

## ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

Отзыв об «Атласе условно-патогенных грибов рода <i>Aspergillus</i> – возбудителей бронхолегочных инфекций» А.Б. Кулько. <i>Елинов Н.П., Шевяков М.А., Митрофанов В.С.</i> .....	67
Конгрессы и конференции .....	70

# CONTENTS

## PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

Seborrheic dermatitis (review). <i>Kornisheva V.G., Mogileva E.Yu.</i> .....	3
Opportunistic infections at the patients receiving anticytokine therapy (review). <i>Belyaeva E.N., Shevyakov M.A., Solovyeva T.N., El'kin A.V.</i> .....	12
Decision support systems as the instrument of improvement of dermatovenereologic care quality (review). <i>Ravodin R.A.</i> .....	23

## CLINICAL MYCOLOGY

Immunological features of invasive aspergillosis in hematological patients after hematopoietic stem cells transplantation. <i>Frolova E.V., Shadrivova O.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Volkova A.G., Popova M.O., Zubarovskaya L.S., Zjuzgin I.S., Ruzhinskaya O.S., Borzova Y.V., Khostelidi S.N., Bogomolova T.S., Vasilyeva N.V., Klimko N.N., Afanasyev B.V.</i> .....	27
Ummunomodulating therapy in complex treatment of recurrent Candida-vulvovaginitis. <i>Simbarskaya M.L., Dolgo-Saburova Yu.V., Mirzabalaeva A.K., Shabashova N.V., Uchevatkina A.E.</i> .....	32
Clinical-mycological profile of superficial mycoses in the Altai regional dermatovenereal dispensary. <i>Ivanova Ju. A., Raydenko O.V.</i> .....	38
Mould lesions of skin and soft tissue in clinical practice. <i>Ivanova Ju. A.</i> .....	43
Peculiarities of esophageal candidosis in elderly and senile patients. <i>Albegova D.M.</i> .....	49

## EXPERIMENTAL MYCOLOGY

Micromycetes in the nature and premisses – their potential danger for people health. <i>Dorshakova Ye.V., Yelinov N.P., Pavlova Y.Ye., Bogomolova T.S., Chylina G.A., Vasilyeva N.V.</i> .....	53
Molecular identification of Zygomycetes from Russian collection of pathogenic fungi based on fungal ribosomal DNA sequence data. <i>Mikhaylova Y.V., Polischouk A.G.</i> .....	59
Microbic landscape characteristic of environment objects of infectious hospital. <i>Charushina I.P., Feldblyum I.V.</i> .....	64

## CHRONICLE AND INFORMATION

Testimony about the «Atlas of conditionally pathogenic fungi of <i>Aspergillus</i> genus – the agents of bronchially-pulmonary infections» by A.B. Kul'ko. <i>Yelinov N.P., Shevyakov M.A., Mitrofanov V.S.</i> .....	67
Congresses and conferences .....	70

## СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ (ОБЗОР)

**<sup>1</sup>Корнишева В.Г. (профессор кафедры)\*,**  
**<sup>2</sup>Могилева Е.Ю. (врач-дерматовенеролог)**

<sup>1</sup>СЗГМУ им. И.И.Мечникова (кафедра дерматовенерологии), Санкт-Петербург;  
<sup>2</sup>БУЗ Орловской области Орловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Орел, Россия

© Корнишева В.Г., Могилева Е.Ю., 2012

*В настоящее время проблема себорейного дерматита (СД) становится все более актуальной – несмотря на появление новых средств для его лечения, заболеваемость СД не уменьшается. В данной статье затронуты проблемы этиопатогенеза СД, дана характеристика роли грибов *Malassezia* в развитии воспаления, описаны клиника и лечение дерматоза.*

**Ключевые слова:** *Malassezia*, перхоть, себорейный дерматит

## SEBORRHEIC DERMATITIS (REVIEW)

**<sup>1</sup>Kornisheva V.G. (professor of the chair),**  
**<sup>2</sup>Mogileva E.Yu. (dermatovenerologist)**

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (chair of dermatovenerology), St. Petersburg; <sup>2</sup>Orel Regional Center of Prophylaxis and Fight with AIDS and Infectious Diseases, Orel, Russia

*Now the problem of seborrheic dermatitis (SD) becomes more and more actual - despite of occurrence of new means for its treatment, disease of SD does not decrease. Problems of SD etiopathogenesis are mentioned, characteristic of a role of *Malassezia* in development of an inflammation is given, clinic and treatment of dermatitis are described in this article.*

**Key words:** dandruff, *Malassezia*, seborrheic dermatitis

Себорейный дерматит (СД) – хроническое воспалительное заболевание, поражающее те участки кожи головы и туловища, на которых в большом количестве имеются сальные железы. Заболевание проявляется на волосистой части головы четко ограниченными бляшками, состоящими из сливающихся милиарных папул желто-розового цвета и покрытыми псориазоформными чешуйками. При прогрессировании процесса эти бляшки захватывают всю волосистую часть головы до границы с гладкой кожей. Проявления СД могут иметь место на лице, в носогубных складках, в области бровей в виде легкого покраснения со слабым шелушением, а также на груди и спине, где обнаруживают четко ограниченные сплошные или кольцевидные бляшки причудливых очертаний розовато-желтого цвета с отрубевидным шелушением на поверхности [1,2]. Течение СД – острое или хроническое. При обострениях процесса на волосистой части головы нарастает экссудация, возникает зуд, интенсивное диффузное выпадение волос, а в заушных складках – опрелости. Окончательная причина СД неизвестна. Заболеваемость дерматозом имеет два пика: один – у детей первых трех месяцев жизни, другой – у взрослых, что может быть обусловлено половыми гормонами. Заболеваемость СД составляет 5- 11% и, в основном, приходится на возрастной интервал 18-40 лет [3]. Чаще болеют мужчины [4]. В возрасте первых 3 месяцев жизни СД страдают 10% мальчиков и 9,5% девочек. К 2 годам проявления СД разрешаются, что обусловлено низкой активностью сальных желез в этом возрасте [5].

М. Mastrolonardo и соавторы (2004) при обследовании 186 больных (средний возраст – 73,9 лет) выявили СД у 23,1% пациентов, при этом поражение лица – у 48,8%, волосистой части головы – у 18,6%. Обнаружена значимая связь между возникновением СД, возрастом пациента и степенью инвалидности. Авторы предложили гипотезу о том, что психологический и физический фон данной возрастной категории приводит к меньшей двигательной активности. Снижение активности мимических мышц лица затрудняет выведение секрета сальных желез из протоков, что предрасполагает к развитию СД [6].

ВИЧ-инфицированные лица страдают от СД в 30–83% случаев. Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) привело к резкому снижению заболеваемости оппортунистическими инфекциями и связанной с ВИЧ смертности [7,8,9]. Однако заболеваемость СД фактически не изменилась. Впервые развившийся СД или легкое обострение СД у больного с установленной ВИЧ-инфекцией может соответствовать переходу бессимптомной фазы ВИЧ-инфекции в клинически выраженную. Себорейный дерматит у ВИЧ-инфицированных лиц развивается при уровне CD4 450–550 кл/мкл и ниже [10]. Частота встречаемости СД у этой категории пациентов различна и зависит от стадии иммунодефицита: у 24% больных – в начальной стадии ВИЧ-

\* Контактное лицо: Корнишева Вера Гавриловна  
Тел.: (812) 303-51-47

инфекции и у 30,3% – больных СПИДом [11]. При обследовании 156 больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом проявления СД выявили у 5,24% [12]. Точный механизм, под действием которого вирус иммунодефицита способствует атипичному и взрывному началу СД и других распространенных воспалительных заболеваний кожи, неизвестен.

Часто себорейный дерматит выявляют у больных разноцветным лишаем, болезнью Паркинсона, при депрессивных состояниях, у лиц, получающих PUVA-терапию [4,13,14]. Наличие СД негативно влияет на качество жизни женщин, молодых пациентов и больных с более высоким уровнем образования [15]. В развитии заболевания существенную роль играют разнообразные нарушения функции эндокринной, нервной систем, желудочно-кишечного тракта, иммунные сдвиги [2,4].

Хотя этиология СД не известна, J.Q. Rosso (2011) выделяет три основных фактора, играющих роль в развитии этого дерматоза: повышенная секреция сальных желез, изменения в колонизации и метаболизме микробиоты кожи (*Malassezia* spp.) и возросшая индивидуальная чувствительность [16]. Разрешающим фактором являются липофильные дрожжеподобные грибы *Malassezia*, входящие в состав нормобиоты кожи и осложняющие течение СД, образуя ассоциации с бактериями [2,17,18]. По данным В.В. Козловской (2007), частота обнаружения дрожжеподобных грибов у здоровых взрослых составила 55,4%. Достоверно реже выявляли грибы у детей в возрасте от 3 до 5 лет и у лиц старше 50 лет по сравнению с обследованными в возрасте от 21 года до 30 лет [19].

Грибы локализуются вокруг устьев волосных фолликулов, сальных желез, так как для роста и развития им необходимы липиды. Себорея является предрасполагающим фактором, создающим благоприятную среду для развития *Malassezia*. Грибам также необходим соответствующий уровень влажности, что является более важным фактором, влияющим на популяцию, чем продукция сальных желез. При СД на пораженных участках кожи концентрация клеток дрожжеподобных грибов значительно выше (83%), чем на видимо здоровой коже (46%) [20]. Формирование и пенетрация вновь образованного мицелия между клетками дрожжеподобных грибов помогают *Malassezia* сохраняться в эпидермисе, несмотря на его десквамацию. Себорейный дерматит является одним из самых ранних и наиболее распространенных кожных проявлений ВИЧ-инфекции и встречается у 30-83% пациентов с ВИЧ/СПИДом. Дерматоз протекает заметно тяжелее, с выраженными эритематозными и папулезными высыпаниями, чем у иммунокомпетентных лиц. У ВИЧ-инфицированных пациентов СД является более распространенным и по частоте занимает третье место после фолликулитов и остроконечных кондилом [2]. Однако у ВИЧ-позитивных пациентов данные о решающей роли дрожжеподобных грибов в развитии СД противоречивы. F. Cedeno-Laurent и соавторы [21] при ВИЧ-

инфекции в очагах СД не обнаружили достоверного возрастания *Malassezia* spp. или повышения титров IgG против дрожжей.

Форма дрожжевых клеток в патологическом материале может зависеть от места проживания пациентов: в Швеции и Венесуэле преобладают округлые формы, тогда как в Англии и США – овальные. При изучении культур *Malassezia* с различных участков кожи у подростков и молодых людей превалировала *Malassezia restricta*, а у лиц старше 50 лет – *M. globosa* [18].

Кроме *Malassezia*, себорейные зоны кожи заселяют *Staphylococcus* spp. и *Propionibacterium* spp., находясь в сбалансированном состоянии [22].

Н.К. Park и соавторы [23] методом секвенирования кожных чешуек волосистой части головы у здоровых и у пациентов с перхотью, наблюдали преобладающие ассоциации аскомицетовых и базидиомицетовых грибов, при этом их соотношение численности и видовое разнообразие различались у двух категорий обследованных лиц. У больных, имеющих перхоть, количество базидиомицетов в кожных чешуйках головы возрастало. У здоровых лиц наиболее часто выявляли *Cryptococcus* spp. У пациентов в кожных чешуйках скальпа была обнаружена иная ассоциация базидиомицетов. Вместо различных видов *Cryptococcus*, наблюдаемых у здоровых лиц, 94% базидиомицетового сообщества было представлено *Filobasidium floriforme* и *Malassezia* spp. Заметим, что *Filobasidium* sp. Представляет собой телеоморфу и, следовательно, не патогенна для людей. *F. floriforme* накапливает трегалозу, которую широко применяют в качестве пищевого ингредиента в Соединенных Штатах и Европе. Трегалоза обладает сильным влагоудерживающим свойством, а также способностью сохранять в нативном виде ткани и белки, поэтому ее используют в косметике и в фармации.

*Malassezia* – слабый патоген человека, связанный с перхотью, однако не у всех лиц, имеющих этот возбудитель, есть шелушение кожи волосистой части головы. При наличии перхоти количество *Malassezia* возрастало в 1,5–2 раза по сравнению со здоровой кожей волосистой части головы. Из сумчатых грибов у больных с высокой частотой обнаруживали *Acremonium* spp. и *Penicillium* spp. по сравнению со здоровыми лицами [23].

Y.W. Lee и соавторы [24] при 26S rDNA PCR-RFLP исследовании кожных чешуек волосистой части головы у больных с СД наиболее часто выявляли *M. restricta* (47,5%); *M. globosa* наблюдали у 27,5% пациентов, *M. furfur* – у 7,5% и *M. sympodialis* – у 2,5%. В контрольной группе здоровых лиц чаще всего идентифицировали *M. globosa* – у 32,0%, затем *M. restricta* – у 25,0%, *M. furfur* – у 8,0%, *M. obtusa* – у 6,0%, *M. slooffiae* – у 6,0% и *M. sympodialis* – у 4,0%.

В патогенезе СД роль *Malassezia* spp. остается спорной. Тем не менее, благодаря связи между использованием шампуня с кетоконазолом, снижением количества грибов *Malassezia* в очагах поражения и

клиническим улучшением на коже головы, исследователи смогли предположить, что эти дрожжи-комменсалы играют важную роль [16]. Долгое время причиной СД и перхоти считали *M. furfur*, однако было замечено, что поражение *M. furfur* других участков кожи имеет иную клиническую картину, чем шелушение кожи головы при перхоти или СД. При проведении генетических исследований идентифицировали точный компонент микобиоты, впервые обнаруженной французским учёным Louis-Charles Malassez более чем столетие назад. В анализах с поверхности кожи волосистой части головы выявили преобладание двух, ранее не вызывавших подозрение, грибов – *M. restricta* и *M. globosa* [3,24]. *Malassezia* spp. присутствуют не только на поверхности кожи, но и внутри слоев рогового слоя. Для своей жизнедеятельности *M. restricta* и *M. globosa* нуждаются в экзогенных источниках липидов. Они разлагают липиды кожного сала с образованием свободных жирных кислот и триглицеридов, потребляя последние, *M. globosa* выделяет ненасыщенные жирные кислоты, компоненты которых вызывают раздражение кожи [16,25]. *M. globosa* обладает более высокой липазной активностью, что и является основной причиной развития раздражения и дерматита при СД. При значительной иммунной недостаточности макроорганизма *Malassezia* spp. могут оказаться этиологическим фактором не только местной, но и системной патологии. Так, *M. pachydermatis*, выделяемая с кожных покровов млекопитающих (собак, свиней, медведей, слонов и др.) и очень редко – от человека (с кожи межпальцевых складок стоп), выявлен как возбудитель сепсиса у недоношенных новорожденных детей, а также есть данные о заселении им кожи больных с такими заболеваниями, как псориаз и грибковый микоз [17,24]. Другие виды *Malassezia* spp. являются причиной развития сепсиса у ВИЧ-инфицированных лиц [16].

Кожное сало – идеальное питательное вещество, секреция которого начинается с наступлением половой зрелости. Исследователи подтверждают данные о том, что себоцит человека реагирует на андрогенную стимуляцию [25]. Однако выделение кожного сала было одинаковым как у инфицированных, так и у неинфицированных лиц, имеющих легкое проявление СД в виде перхоти. У большинства пациентов с жирной кожей головы перхоть отсутствует. Очевидно, липиды, в некоторой степени, могут способствовать развитию СД, но не являются его основной причиной [26]. При исследовании липидного состава кожного сала у ВИЧ-инфицированных лиц с СД было выявлено, что при ВИЧ-инфекции, независимо от наличия кожной патологии, снижается в секрете содержание свободных жирных кислот и значительно увеличивается количество триглицеридов и сквалена [27].

Восприимчивость хозяина играет важную роль в формировании перхоти. Организм утрачивает способность контролировать рост *Malassezia* spp.

Определенную роль в возникновении СД отводят генетическим факторам. Для больных характерна так называемая «себорейная конституция», которая отражает высокую генетическую предрасположенность к развитию данного заболевания, сопровождающемуся изменением качественного состава кожного сала. Это ведет к снижению или потере его бактерицидных свойств, и создается благоприятная среда для размножения патогенной и сапробной биоты и возникновения воспаления [28,29,30]. Среди причин, вызывающих эти изменения, следует отметить нейрогенные, гормональные и иммунные механизмы.

При хронических диффузных заболеваниях печени, сопровождающихся гепатоцеллюлярной недостаточностью, механизм развития себорейного дерматита имеет свои особенности. Функциональная несостоятельность печени приводит к накоплению в циркулирующей крови не утилизируемых тестостерона и его дериватов, что, по механизму обратной связи, снижает продукцию мужских половых гормонов. У таких больных формируется сухая себорея и СД [31].

В этиопатогенезе СД определенную роль имеют дисбиотические изменения микробиоты волосистой части головы и кишечника, причем при «жирной себорее» имеет место более высокая частота обсемененности пораженных участков «случайными представителями здоровой кожи человека» (*Staphylococcus capitis*, *S. epidermidis*, *Micrococcus* spp., *Acinetobacter* sp.), а в кишечнике – дефицит анаэробной биоты и рост условно-патогенных микроорганизмов (увеличение количества *Clostridium ramosum*, *C. perfringens* и основных видов рода *Eubacterium* при одновременном снижении уровня лактобацилл и коринебактерий) [31]. *Micrococcus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus* активно продуцируют гистидиндекарбоксылазу и пул свободного гистамина, которые, при взаимодействии с гистаминовыми рецепторами в коже, вызывают отек, покраснение, зуд, повышают секрецию сальных желез [32].

Burkhart C.G., Burkhart C.N. [33] выдвинули теорию биопленки при СД. Изучая микробиологический состав кожи, химическую структуру секрета при этом заболевании, они пришли к выводу, что на поверхности кожи в очагах СД микроорганизмы (в большинстве – стафило- и стрептококки) находятся во взаимном равновесии, а ведущую роль в возникновении рассматриваемой патологии играет *Propionibacterium acnes*, которые продуктами своей жизнедеятельности изменяют состав кожного сала.

*Malassezia* spp. обладают иммуномодулирующим действием. Доказана выраженная противоопухолевая активность дрожжей. Уничтожение опухолевых клеток происходило через посредство кислорода, выделяемого клетками *Malassezia* [34]. Богатой антигенной структуре липофильных грибов приписывают свойство высокой иммуногенной активности, которая значительно превышает таковую у других представителей дрожжевой биоты. У нейтрофиль-

ных лейкоцитов способность к фагоцитозу клеток *Malassezia* составляет всего 5%, но резко возрастает после обработки фунгицидными агентами. Это связано со стимулирующим воздействием клеток *Malassezia* на продукцию интерлейкина-8 (IL-8) нейтрофилами и IL-1 $\alpha$  гранулоцитами [35]. Взаимодействие дрожжей и фагоцитов поддерживает процесс воспаления на коже. В биоптатах кожи больных СД содержатся иммунокомпетентные клетки CD4+, CD8+ лимфоциты и CD68+ гистициты, локализующиеся в эпидермисе и в периваскулярных инфильтратах (что свидетельствует о развитии воспаления по механизму гиперчувствительности замедленного типа) [28]. По тканевому распределению иммунокомпетентных клеток СД приближается к псориазу – преобладание в периваскулярных инфильтратах CD8 лимфоцитов [36]. Ученые выявили сходство иммунного ответа при СД с иммунным ответом при *Candida*-инфекции кожи. Последний в коже формируется с одновременной стимуляцией продукции интерлейкинов благодаря Th1 и Th2 [37]. При СД отмечают увеличение количества NK1+, CD16+, повышение активности комплемента и увеличение активированных (HLA-DR4-positive) лимфоцитов [16, 38].

В периферической крови больных СД обнаружили провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , уровень концентрации которых при выраженном воспалительном процессе имеет тенденцию к повышению [28]. И.В. Полеско [38] установила, что динамика иммунологических показателей у больных СД находится в корреляционной зависимости от степени выраженности клинических симптомов и продолжительности клинического процесса. На начальных стадиях заболевания (до 5 лет) происходит активация иммунопатологических механизмов за счет вовлечения в реакции иммунологического реагирования различных звеньев иммунной системы. При продолжительности заболевания более 10 лет возникают признаки недостаточности Т-клеточного звена иммунитета, свидетельствующие о декомпенсации и показывающие необходимость назначения иммунокорректирующих средств.

Причины, играющие определенную роль в возникновении СД: наличие заболевания в семейном анамнезе, зимнее время года, избыточная потливость, повышенная выработка кожного сала, стресс, использование щелочных моющих средств. И.В. Полеско (2009) изучала распределение HLA антигенов 1 класса и специфичность локусов HLAII класса у больных СД. К числу вероятных маркеров заболевания можно отнести HLA антигены I класса A10 и A23, при этом, согласно гипотезе автора, инфекционные агенты несут антигенные детерминанты, близкие к определенным структурам антигенов HLA-системы, и иммунный ответ может реализовываться против собственных антигенов организма, что поддерживает хроническое воспаление в очагах СД [38].

На клиническое течение себореи существенно

влияют нарушения функций вегетативной нервной системы, ЖКТ и наличие очагов фокальной инфекции. Нейрогенная регуляция секреции, в основном, осуществляется вегетативной системой. Усиление салоотделения обнаруживают у ваготоников, наряду с другими признаками повышения тонуса вагуса, – резко повышенная потливость, стойкий красный дермографизм, акроцианоз. ЦНС также оказывает влияние на секрецию кожного сала, о чем свидетельствуют нарушения нервной системы при различных поражениях коры головного мозга и подкорковых образований, а также периферических нервов. В настоящее время известно, что в сальных железах имеются рецепторы для нейромедиаторов, выделяющихся из нервных окончаний в ответ на раздражение, что объясняет роль психогенного стресса в нарушении секреции кожного сала [39].

По данным Ю.В. Левиной и К.И. Разнатовского [40], дестабилизация вегетативной и гормональной систем у больных СД связана с наследственной дезинтеграцией антиноцицептивной системы диэнцефальной области ствола мозга (гипоталамуса), регулирующей уровень опиатных нейропептидов крови, а через гипофиз – с функциональным состоянием эндокринных органов.

Себорея характеризуется тенденцией к хроническому течению с частыми обострениями. Выделяют несколько клинических разновидностей: жирную, сухую и смешанную себорею.

Одной из характерных особенностей СД на коже головы является наличие мелких белых муковидных чешуек, хотя, в ряде случаев, шелушение может принимать и крупнопластинчатый характер. Шелушение может быть диффузным или располагаться отдельными очагами. Этот вариант течения себореи характеризуется отсутствием островоспалительных изменений на коже и трактуется как сухая себорея. При жирной себорее чешуйки перхоти могут приобретать желтоватый цвет и более плотно прилегать к коже головы. Если лечение не проводить, то при тяжелых формах СД шелушение становится очень интенсивным, чешуйки утолщаются, пропитываются кожным салом, под ними образуются эрозии, усиливается зуд. Такое состояние расценивают уже как себорейную экзему; возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции [26,28]. В ряде случаев на коже щек, лба, носогубных складок могут появляться папулы как результат инфильтрации воспалительных пятен [1].

У младенцев, страдающих СД, уже на 2-3 неделе жизни на коже волосистой части головы (в меньшей степени – лба, щек, в заушных складках) появляются скопления жирных, сальных чешуек (гнейс), а при поражении крупных складок кожи туловища и конечностей – пятнисто-папулезная сыпь, также покрытая чешуйками на периферии. Сыпь может локализоваться также в области наружного слухового прохода, на шее, в подмышечной и паховых областях. Зуд умеренный или отсутствует. При локализации сыпи

в пеленочной области возможно присоединение бактериальной инфекции, что иногда сильно затрудняет лечение. При отсутствии терапии сыпь может распространиться на другие участки туловища, приобретая генерализованный характер. На фоне СД или после его исчезновения у части детей возникает атопический дерматит, в этиопатогенезе которого (особенно – тяжелой формы заболевания) также весьма существенную роль отводят *M. furfur* [5].

У больных с ВИЧ-инфекцией СД является более распространенным и часто встречаемым заболеванием. Оно начинается с появления эритематозных пятен и бляшек, покрытых жирными, гиперкератотическими чешуйками и корками серовато-желтого цвета. Первоначально процесс локализуется преимущественно на лице (на бровях, около рта, в носогубных складках), волосистой части головы и разгибательных поверхностях верхних конечностей. На лице СД из носогубных складок распространяется на щеки и, приобретая форму бабочки, может напоминать дискоидную красную волчанку. При СПИДе и СПИД-ассоциированном комплексе СД захватывает всю поверхность кожи в виде сильно зудящих сливных эритематозных фолликулярных бляшек (так называемая эритематозная фолликулярная экзема). Подобное универсальное распространение СД свидетельствует о выраженной иммуносупрессии и является плохим прогностическим симптомом [7,8,10].

Диагностика СД в типичных случаях не представляет трудностей. Для дифференциального диагноза с папуло-сквамозными дерматозами возможно проведение биопсии. При гистологическом исследовании очагов СД обнаруживают неравномерный акантоз эпидермиса, умеренный гиперкератоз с очагами паракератоза, вакуольную дистрофию клеток шиповатого слоя эпидермиса, умеренный межклеточный отек в эпидермисе и небольшие очаги спонгиоза, периваскулярные инфильтраты [36]. С помощью метода сканирующей электронной микроскопии биоптатов из очагов СД А. Rateb и соавторы [41] выявили, что кератиноциты имеют различный размер и характерную форму сердца, и нашли дрожжевые клетки внутри рогового слоя и волосяных фолликулов, что подтверждает роль *Malassezia* при этом заболевании.

Kim и соавторы [42] при трихоскопии волосистой части головы отметили признаки, отличающие СД от псориаза. При псориазе отмечают возникновение красных точек и глобул, перекрученных, расширенных красных петель капилляров, при себорейном дерматите – тонких ветвящихся сосудов. Шелушение отмечают обычно при обоих заболеваниях, но для псориаза характерны серебристо-белые, а для СД – желтоватые чешуйки. Это еще одна особенность при этих заболеваниях. При дерматоскопии очаги СД характеризуются ветвящимися и атипичными красными сосудами с отсутствием красных точек и глобул, также часто обнаруживают в очагах СД области, лишённые каких-либо сосудистых структур [43].

Rosina P. и соавторы [44] с помощью капилляроскопии исследовали очаги СД волосистой части головы у 30 больных и выявили незначительную разницу с очагами здоровой кожи. Они наблюдали единичные расширенные и извитые капилляры, в отличие от группы сравнения, имеющих псориазическое поражение, где плотность, перекрученность и диаметр капиллярных сетей были значительно повышены. При экзematизации СД методом видеодерматоскопии можно выявить диффузно расположенные интерфолликулярные перекрученные красные петли в сочетании с белыми эпидермальными чешуйками.

При выборе терапевтической тактики дерматоза необходимо учитывать многофакторность этиопатогенеза заболевания. Лицам с себорейной конституцией рекомендуют диету с ограничением продуктов, которые могут усиливать салоотделение и усугублять проявления себореи (животные жиры, жареная, острая и сладкая пища). При обострении противопоказаны посещение бани, жаркий и влажный микроклимат в помещении [28].

В терапию СД включают системные и топические методы воздействия. При системном лечении основное внимание уделяют ферментным препаратам, улучшающим процесс пищеварения, незаменимым аминокислотам с липотропным эффектом, способствующим утилизации жировых накоплений путем превращения их в энергию. Назначение метионина позволяет нормализовать синтез фосфолипидов из жиров и уменьшить отложение в печени нейтрального жира, способствует синтезу адреналина, креатинина, активирует действие ряда гормонов, ферментов, витамина В12, аскорбиновой и фолиевой кислот. Применение рибофлавина регулирует окислительно-восстановительные процессы за счет участия витамина в белковом, жировом и углеводном обменах. В случае выявления дисбактериоза необходимо проведение комплекса лечебных мероприятий, нормализующих кишечную биоту [4]. В терапию СД включают общеукрепляющие средства, биогенные стимуляторы, витамин А (или бета-каротин), витамины группы В (В1, В2, В6), D, E, аскорбиновую и никотиновую кислоты, биотин, глицерофосфат, препараты серы, кальция, меди, железа, окись цинка. В коррекции себореи используют биологические активные добавки. Пивные дрожжи – один из самых богатых источников органического железа, белка, натуральных витаминов группы В, минеральных веществ, микроэлементов и аминокислот. Целесообразнее назначать пивные дрожжи с содержанием серы. Из физических методов применяют дарсонвализацию и криомассаж кожи волосистой части головы, индуктотермию области надпочечников, лазеропунктуру, транскраниальную электростимуляцию ствола мозга. Ю.В. Левина, К.И. Разнатовский [40], при использовании транскраниальной электростимуляции (ТЭС) ствола мозга в сочетании с обычными методами лечения, отметили клиническое выздоровление у 15,2%, значительное улучшение – у 37,6% больных СД.

Наружное лечение себорейного дерматита направлено на снятие клинических симптомов заболевания с помощью антимикробных препаратов. В связи с этим используют этиотропные и патогенетические средства, которые помогают снять воспаление, зуд, регулировать салоотделение, оказывать фунгицидный и фунгистатический эффекты, нормализовать десквамацию. В перечень средств, применяемых для лечения себорейного дерматита, входят пиритион цинка, азолы, аллиламины, топические иммуномодуляторы и различные неспецифические агенты [26,27, 45].

Учитывая физиологические аспекты появления СД, наиболее рациональным методом его лечения и профилактики является применение специальных гигиенических средств, в частности шампуней и лосьонов. Пиритион цинка – один из наиболее распространенных фунгицидных агентов, используемых для борьбы с дрожжеподобными грибами в различных косметических и медицинских препаратах [26, 45]. Ведущая роль в лечении СД принадлежит антимикотическим препаратам. Кетоконазол *in vitro* обладает более высокой малассезия-статической и малассезия-спороцидной активностью, чем пиритион цинка и сульфид селена, а использование шампуня с кетоконазолом дает лучшие клинические и микологические результаты, чем шампуни с двумя другими перечисленными выше препаратами. Этот препарат более эффективен, чем флуконазол, эконазол, кло-тримазол и миконазол [46,47]. Имеются также исследования по эффективности 2% крема сертаконазола в лечении СД [48]. С целью подавления воспаления применяют топические стероиды и препараты цинка, в качестве кератолитиков назначают препараты салициловой кислоты и дегтя. Местное лечение проводят поэтапно: сначала используют противовоспалительные средства в комбинации с кератолитиками, а затем назначают противогрибковые препараты [49]. Поиск альтернативных методов лечения актуален в связи с возрастанием риска развития противогрибковой устойчивости к существующим методам лечения [50]. S. Ryu и соавторы [51] исследовали противогрибковые и противовоспалительные эффекты пептида P5 *M. furfur* [цекропин (1-8) магаинина 2 (1-12) – гибридный аналог]. Минимальная подавляющая концентрация P5 против *M. furfur* была 0,39 мкМ, что делает его в 3-4 раза более мощным, чем противогрибковые препараты, такие как кетоконазол (1,5 мкМ) или итраконазол (1,14 мкМ). P5 эффективно подавляет экспрессию IL-8, Toll-подобного рецептора 2, *M. furfur*-инфицированных кератиноцитов человека без проявления цитотоксичности в фунгицидной концентрации. Новые эффективные препараты, производные такролимуса и пимекролимуса, применяемые, в основном, на кожу лица, особенно актуальны у ВИЧ-положительных пациентов [52-58]. Эти модуляторы являются нестероидными ингибиторами кальциневрина, оказывают свое противовоспалительное действие, подавляя

выработку провоспалительных цитокинов и медиаторов Т-лимфоцитами и другими клетками в коже, участвующими в воспалении [27, 57]. А.Р. Moraes и соавторами [57] в последнем открытом пилотном исследовании подтвердили, что использование крема с пимекролимусом не меняет количество CD4 и CD8 клеток в периферической крови. Эффективность применения на кожу лица больным с СД 0,75% геля метронидазола была такой же, как при применении 2% крема кетоконазола [59].

Проявления СД волосистой части головы у новорожденных детей (молочные корочки) могут самопроизвольно пройти к 6-8 неделе жизни (или же таким детям достаточно назначить ежедневное мытье головы специальным шампунем с пиритионом цинка и с последующим нанесением минерального или оливкового масел) [5].

При распространенных формах СД и неэффективности наружной терапии показано применение системных антимикотических препаратов внутрь в течение 2-4 недель: кетоконазол – 200 мг/сутки, курс 2 недели, итраконазол – 100-200 мг/сутки, курс 3 недели, флуконазол – 300 мг/сутки, курс 2 недели, тербинафин – 250 мг/сутки, курс-4 недели [61-66]. J.Das и соавторы [64] применяли итраконазол перорально в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение недели, а затем – 200 мг в течение 2-х дней последующих 2-х месяцев и пришли к выводу, что пероральные антимикотики должны быть препаратами первой линии для лечения тяжелых форм СД. E. Gérald и соавторы [67] оценивали эффект однократного приема пра-миконазола в дозе 200 мг перорально у 10 больных СД. Срок наблюдения – месяц. Критерии оценки эффективности: плотность дрожжевой биоты в очагах, скорость секреции кожного сала, покраснение, зуд, шелушение.

В особо тяжелых случаях назначают себосупрессивные препараты, такие как изотретиноин, уменьшающий активность и размер сальных желез на величину до 90% и обладающий также противовоспалительным действием. Показано, что ежедневный прием препарата в суточной дозе от 0,1 до 0,3 мг/кг массы тела после 4-х недель лечения приводит к улучшению тяжелой себореи. В последующем доза от 5 до 10 мг/сутки позволяет эффективно поддерживать состояние в течение нескольких лет [68]. Научные исследования по использованию изотретиноина в лечении СД проводятся реже, последнее было опубликовано в 2003 году [68]. A. Barzilai и соавторы (2008) при наблюдении за 5 пациентами, получавшими изотретиноин по поводу акне, отметили появление сыпи на лице, похожей на СД [69].

У ВИЧ-инфицированных пациентов антиретровирусная терапия значительно повышает эффективность стандартных методов лечения СД. По данным I. Dunic и соавторов [9], при наблюдении за больными в течение 22 месяцев, регресс СД был отмечен у 84,2% ВААРТ пациентов и только в 41,2% случаев – не-ВААРТ больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ежова М.Н. Этиология, клиника и лечение себорейного дерматита // Эксперимент. и клин. дерматокосметология. – 2004. – № 4. – С. 19-22.
2. Корнишева В.Г., Ежков Г.А. Патология волос и кожи волосистой части головы. – СПб.: Фолиант, 2012. – 197 с.
3. Breunig J. de A., de Almeida H.L. Jr, Duquia R.P., et al. Scalp seborrheic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents// Int. J. Dermatol. – 2012. – Vol. 51, №1. – P. 46-49.
4. Гаджигороева А.Г. Перхоть и себорейный дерматит// Consilium Medicum. Дерматология. – 2007. – №1. – С. 9-13.
5. Мачарадзе Д.Ш. Наиболее часто встречающиеся дерматиты у детей: особенности диагностики и терапии// Коллоквиум. Педиатрия. – 2007. – №7. – С. 42-45.
6. Mastrolonardo M., Diaferio A., Vendemiale G., Lopalco P. Seborrheic dermatitis in the elderly: inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency// Acta. Derm.Venereol. – 2004. – 84. – P. 285-287.
7. Garman M.E., Tying S.K. Cutaneous manifestations of HIV-infection// Dermatol. Clin. – 2002. – Vol. 20. – P. 193-208.
8. Kreuter A., Schugt I., Hartmann M., et al. Dermatological diseases and signs of HIV-infection// Eur. J. Med. Res. – 2002. – №7. – P. 57-62.
9. Dunic I., Vesic S., Jevtovic D.J. Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy// HIV Med. – 2004. – Vol. 5, №1. – P. 50-54.
10. Rigopoulos D., Pappas V., Katsambas A. Cutaneous markers of HIV-infection // Clin. Dermatol. – 2004. – Vol. 22, №6. – P. 487-498.
11. Moumita S., Chanchal K., Mihir S., et al. Papular pruritic eruptions: A marker of progressive HIV-disease in children: experience from eastern India// Indian J. Sex. Transmit. Dis. and AIDS. – 2009. – № 2. – P. 79-81.
12. Шандра А.А., Лебедев М.Н., Охтишкин Н.Е., Скар В.М. Анализ развития сопутствующих кожных патологий у ВИЧ-инфицированных больных, ассоциированных с туберкулезом// Мат. научно-практической конференции «ВИЧ-ассоциированные заболевания кожи и инфекции, передающиеся половым путем». – Одесса, 2009.
13. Gupta A.K., Blum R. Seborrheic dermatitis// J. of the Europ. Academy of Dermatol. and Venereol. – 2004. – Vol. 8, №1. – P. 13-26.
14. Галлямова Ю.А. Отрубевидный лишай// Лечащий врач. – 2010. – №5.
15. Szepietowski J.C., Reich A., Wesolowska-Szepietowska E., et al. Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level// Mycoses. – 2009. – Vol. 52, №4. – P. 357-363.
16. Rosso J.Q. Adult Seborrheic Dermatitis// J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2011. – Vol. 4, №5. – P. 32-38.
17. Богданова Т.В., Елинов Н.П. Морфолого-физиологические характеристики дрожжевых организмов – *Malassezia species* (Malassez, 1874) Baillon, 1889 (обзор) // Проблемы мед. микологии. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 3-13.
18. Монахов С.А. Современный подход к терапии себорейного дерматита// Consilium Medicum. Дерматология. – 2010. – № 1. – С. 7-9.
19. Козловская В.В. Комплексная терапия воспалительных заболеваний кожи, ассоциированных с дрожжеподобными грибами рода *Malassezia*: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Минск, 2007. – 15 с.
20. Игнатьев Д.В., Ломоносов К.М. Эффективное лечение себорейного дерматита волосистой части головы // Consilium Medicum. Дерматология. – 2009. – № 2. – С. 8-10.
21. Cedeno-Laurent F., Gómez-Flores M., Mendez N., et al. New insights into HIV-1-primary skin disorders// J. of the Internat. AIDS Society. – 2011. – Vol. 14, №1. – P. 5-11.
22. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome // Science. – 2009. – Vol. 29, № 324(5931). – P. 1190-1192.
23. H.K. Park, Ha M.-H., Park S.-G., et al. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps// PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N2: e32847. Published online 2012 February 29. doi: 10.1371/journal.pone.0032847
24. Lee Y.W., Byun H.J., Kim B.J., et al. Distribution of *Malassezia* species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients// Ann. Dermatol. – 2011. – Vol. 23, №2. – P. 156-161.
25. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Осипов Г.А. и др. Клинико-патогенетическое значение нарушений микробных ассоциаций при десквамативных поражениях кожи // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, №4. – С. 46-50.
26. Ranganathan S., Mukhopadhyay T. Dandruff: the most commercially exploited skin disease // Indian J. Dermatol. – 2010. – Vol. 55, №2. – P. 130-134.
27. Faergemann I. Себорейный дерматит. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней под редакцией Кацамба А.Д., Лотти Т.М. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – С. 459-461.
28. Панюкова С.В., Корсунская И.М., Невозинская З., Соркина И.Л. Применение комбинированного шампуня при лечении себорейного дерматита волосистой части головы // Соврем. пробл. дерматовенер., иммунол. и лечеб. косметологии. – 2010. – №3. – С. 49-53.
29. Фриго Н.В., Наволоцкая Т.И., Ротанов С.В. и др. Роль грибов рода *Malassezia* в патогенезе дерматозов// Вестник дерматол. и венерол. – 2005. – № 6. – С. 17-21.
30. De Luca C., Valacchi G. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli // Mediators of Inflammation. – 2010. – P. 1-11.
31. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В. Значение дисбиотических изменений микрофлоры кожи и кишечника больных при десквамативных процессах// Росс. журнал кожных и венер. болезней. – 2006. – № 2. – С. 16-20.
32. Hay R.J. Malassezia, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview// British J. of Dermatol. – 2011. – Vol. 165, №2. – P. 2-8.
33. Burkhart C.G., Burkhart C.N. Therapeutic implications of chemically- and biologically-altered sebum being one cause of seborrheic dermatitis// Open Dermatol. J. – 2008. – № 2. – P. 1-41.
34. Баконина Н.В. Особенности клиники, течения и иммуноморфологических показателей у больных себорейным дерматитом: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2007. – 19 с.

35. Вавилов А.М., Катунина О.Р., Баконина Н.В. Клинико-иммунологические параллели у больных себорейным дерматитом // Вестник дерматол. и венерол. – 2007. – № 2. – С. 22-24.
36. Монахов С.А. Новое в терапии себорейного дерматита // Клин. дерматол. и венерол. – 2010. – № 1. – С. 79-82.
37. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Аниховская И.А. Клинико-патогенетическое значение и коррекция иммунологических нарушений у больных с десквамативными поражениями кожи// Росс. журнал кожных и венерич. болезней. – 2010. – № 2. – С. 27-30.
38. Полеско И.В. Клинико-патогенетические особенности десквамативных поражений кожи: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 35 с.
39. Разнатовский К.И., Баринова А.Н. Себорея, вульгарные угри. – СПб.: Политехника-сервис, 2011. – 159 с.
40. Левина Ю.В., Разнатовский К.И. Вегетативно-гормональные нарушения при себорейном дерматите и их коррекция методом транскраниальной электростимуляции ствола мозга // Росс. журнал кожных и венерич. болезней. – 2010. – № 2. – С. 30-32.
41. Rateb A., Wafaa E.B., Abdel-Aal B., et al. Scaly scalp in different dermatological diseases: a scanning and transmission electron microscopical study// Nature and Science. – 2010. – Vol. 8, №12. – P. 61-69.
42. Kim G.W., Jung H.J., Ko H.C., et al. Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrhoeic dermatitis// Br. J. Dermatol. – 2011. – Vol. 164, №3. – P. 652-656.
43. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A., et al. Trichoscopy update 2011// J. Dermatol. Case Rep. – 2011. – Vol. 5, №4. – P. 82-88.
44. Rosina P., Zamperetti M.R., Giovannini A., Girolomoni G. Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp// Dermatology. – 2007. – Vol. 214. – P.21-24.
45. Мокроносова М.А., Пыж В.В., Кашаева О.В., Резников О.В. Терапевтический эффект активированного цинка пириитона у больных с синдромом atopического дерматита/экземы с сенсибилизацией к дрожжеподобным грибам// Росс. Аллергол. Журнал. – 2004. – №3. – С. 83-87.
46. Хлебникова А.Н. К вопросу о лечении себорейного дерматита // Клин. дерматол. и венерол. – 2009. – № 3. – С. 50-54.
47. Borgers M., Degreef H. The role of ketoconazole in seborrheic dermatitis// Therapeutics for the Clin. – 2007. – Vol. 80. – P. 359-363.
48. Elewski B.E., Cantrell W.C. An open-label study of the safety and efficacy of sertaconazol enitrate in the treatment of seborrheic dermatitis// J. Drugs. Dermatol. – 2011. – Vol. 10, №8. – P. 895-899.
49. Гаджигороева А.Г. Топическое лечение себорейного дерматита // Consillium medicum. Дерматология. – 2010. – № 2. – С. 24-28.
50. Emtestam L., Svensson A., Rensfeldt K. Treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with a topical solution of urea, lactic acid, and propyleneglycol (K301): results of twodouble-blind, randomised, placebo-controlled studies// Mycoses. – 2011. – № 4. – P. 25-29.
51. Ryu S., Choi S.Y., Acharya S., et al. Antimicrobial and anti-inflammatory effects of CecropinA(1-8)-Magainin2(1-12) hybrid peptide analog p5 against *Malassezia furfur* infection in human keratinocytes // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131, №8. – P. 1677-1683.
52. Crutchfield C.E. Pimecrolimus: a new treatment for seborrheic dermatitis //Cutis. – 2002. – Vol. 70. – P. 207-208.
53. Brownell I., Quan L.T., Hsu S. Topical pimecrolimus in the treatment of seborrheic dermatitis// Dermatol. Online J. – 2003. – № 9. – P. 3-13.
54. Rigopoulos D., Ioannides D., Kalogeromitros D., et al. Pimecrolimus cream 1% vs. betametazon 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open clinical trial// Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 151. – P. 1071-1075.
55. Hultsch T., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis// Dermatology. – 2005. – Vol. 211. – P. 174-187.
56. Wolff K., Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin diseases// Ment. Exp. Opin. Pharmacother. – 2004. – № 5. – P. 643-655.
57. Moraes A.P., Arruda E.A., Vitoriano M.A., et al. Open pilot study of the effectiveness of pimecrolimus cream 1% in adults with seborrheic dermatitis in the face-effected with HIV// Eur. Akad. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 21. – P. 596-601.
58. Meshkinpour A., Sun J., Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis// J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – P. 145-147.
59. Seckin D., Gurbuz O., Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 21, №3. – P. 345-350.
60. Manuel F., Ranganathan S. A new postulate on two stages of dandruff: a clinical perspective // Int. J. Trichology. – 2011. – Vol. 3, №1. – P. 3-6.
61. Sobral Bittencourt Sampaio A.L., Akel Mameri Á.C., de Sousa Vargas T.J. Seborrheic dermatitis // An. Bras. Dermatol. – 2011. – Vol. 86, №6. – P. 1061-1074.
62. Shemer A., Kaplan B., Nathansohn N., et al. Treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study// Isr. Med. Assoc. J. – 2008. – Vol. 10, №6. – P. 417-418.
63. Khondker L., Wahab M.A., Khan M.S.I., Shirin S. Safety of oral itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis// J. of Pakistan Association of Dermatol. – 2011. – Vol. 21. – P. 102-105.
64. Das J., Majumdar M., Chakraborty U., et al. Oral itraconazole for the treatment of severe seborrhoeic dermatitis// Indian J. Dermatol. – 2011. – Vol. 56, №5. – P. 515-516.
65. Cömert A., Bekiroglu N., Gürbüz O., et al. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study// Am. J. Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 8, №4. – P. 235-238.
66. Scaparro E., Quadri G., Virno G., et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial// Br. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 144. – P. 854-857.

67. *Gérald E., Ausma J., Henry F., et al.* A pilot study on seborrheic dermatitis using pramiconazole as a potent oral anti- malassezia agent// *Dermatology.* – 2007. – Vol. 214. – P. 162-169.
68. *Geissler S.E., Michelsen S., Plewig G.* Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea// *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2003. – Vol. 1, №12. – P. 952-958.
69. *Barzilai A., David M., Trau H., Hodak E.* Seborrheic dermatitis-like eruption in patients taking isotretinoin therapy for acne: retrospective study of five patients // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2008. – №9. –P. 255-261.

*Поступила в редакцию журнала 28.08.2012*

*Рецензент: Н.П. Елинов*



## ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (ОБЗОР)

**<sup>1</sup>Беляева Е.Н. (аспирант)\*, <sup>2</sup>Шевяков М.А. (профессор кафедры), <sup>1</sup>Соловьева Т.Н. (профессор кафедры), <sup>1</sup>Елькин А.В. (зав. кафедрой)**

Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И.Мечникова: <sup>1</sup>кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии; <sup>2</sup>кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2012

*Применение в ряде терапевтических схем новой группы селективных иммунодепрессантов – ингибиторов цитокинов – привело к увеличению частоты оппортунистических инфекций, например, туберкулеза и микозов. В обзоре приведены сведения о спектре применяемых сегодня антицитокиновых препаратов, степени риска и этиологии ассоциированных с ними эндемичных и оппортунистических микозов, пневмоцистоза и туберкулеза. Также описаны клиническая картина, принципы диагностики, современные подходы к лечению и профилактике этих инфекционных осложнений.*

**Ключевые слова:** антицитокиновые препараты, микоз, пневмоцистоз, туберкулез

## OPPORTUNISTIC INFECTIONS AT THE PATIENTS RECEIVING ANTICYTOKINE THERAPY (REVIEW)

**<sup>1</sup>Belyaeva E.N. (postgraduate student), <sup>2</sup>Shevyakov M.A. (professor of the chair), <sup>1</sup>Solovyeva T.N. (professor of the chair), <sup>1</sup>El'kin A.V. (head of the chair)**

North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikova: <sup>1</sup>chair of phthiopulmonology and thoracal surgery; <sup>2</sup>chair of clinical mycology, allergology and immunology, St.-Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2012

*Application in a number of therapeutic schemes of new group selective immunodepressants - cytokine inhibitors - has led to increase of opportunistic infections frequency, for example, tuberculosis and mycoses. Data on applied today anticytokines spectrum, a degree of risk and etiology of associated with them endemic and opportunistic mycoses, pneumocystosis and tuberculosis have been resulted in the review. Also the clinical picture, principles of diagnostics, modern approaches to treatment and preventive maintenance of these infectious complications are described.*

**Key words:** anticytokines, mycoses, pneumocystosis, tuberculosis

\* Контактное лицо: Беляева Екатерина Николаевна  
Тел. 8932-3031760.

Развитие оппортунистических инфекций у больного вследствие применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов – актуальный компонент клинико-фармакологической проблемы «сопутствующего ущерба» (англ. – *collateral damage*). Оппортунистические инфекции (от англ. *opportunity* – возможность) – заболевания, вызываемые условно-патогенными бактериями, микромицетами, вирусами, простейшими, которые обычно не приводят к болезни у здоровых лиц, но такая возможность возникает при иммунодефиците [1-3].

Основные причины иммунодефицита у человека чаще связаны с недоношенностью, генетическими дефектами, ВИЧ/СПИД-инфекцией, сахарным диабетом, тяжелой травмой, обширными ожогами. В то же время миллионы пациентов во всем мире страдают иммунодефицитами вследствие «сопутствующего ущерба», вызванного лечением их основного заболевания, например, химиотерапией новообразования, применением глюкокортикостероидов, трансплантацией органа [4-8].

В последнее время увеличивается количество сообщений о пациентах с оппортунистическими инфекциями, развившимися на фоне применения генно-инженерных биологических антицитокиновых препаратов, таких, например, как ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе увеличения риска инфекций, обусловленных применением антицитокиновых препаратов, до конца не раскрыты. Однако восприимчивость больных к определенным типам инфекций может быть объяснена тем, что «мишенями» указанных препаратов являются ключевые компоненты иммунной защиты человека – ФНО-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6, а также В- и Т-лимфоциты [9-18].

Открытие основных провоспалительных цитокинов, прежде всего, ФНО-α, привело к созданию группы препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), блокирующих его действие. Применение ингибиторов ФНО-α (иФНО-α), в первую очередь – при ревматоидном артрите (РА), имело большой успех. Однако в ходе клинических исследований выявили увеличение частоты развития и тяжести течения оппортунистических инфекций, включая инвазивные микозы и пневмоцистозную пневмонию, а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь – туберкулеза. Помимо этого, регистрировали случаи тяжелых бактериальных инфекций (пневмония, сепсис, артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе – с летальным исходом [19-34].

Среди первых генно-инженерных биологических антицитокиновых препаратов были созданы иФНО-α. Инфликсимаб (ремикейд) и адалимумаб (хумира) представляют собой моноклональные антитела (МКАТ) к ФНО-α, тогда как этанерцепт (энбрел) – рекомбинантный растворимый ФНО-α рецептор, соединенный с Fc фрагментом IgG. Инфликсимаб

представляет собой химерное антитело, содержащее фрагмент иммуноглобулина мыши. Препарат дозируют на вес пациента и вводят внутривенно, обычно с кратностью через 2, 6 недель, а затем – каждые 8 недель. Адалимумаб представляет собой полностью человеческое антитело, выпускается в шприцах для подкожного введения в дозе 40 мг, его вводят каждые две недели. Этанерцепт также вводят подкожно в дозе 25 мг дважды в неделю.

Среди биологических агентов эффективность иФНО- $\alpha$  при РА уже достаточно изучена. Наиболее впечатляющие результаты получили для инфликсимаба, который повышает эффективность лечения РА на 50-60%, по сравнению со стандартной базисной терапией, включая высокие дозы метотрексата. В исследовании ATTRACT (Anti-Tumour Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) достигли 20% улучшения по критериям Американской Коллегии ревматологов (ACR) у 30% больных уже через 2 недели и у 50% больных – через 6 недель [6]. Существует также препарат моноклональных, полностью человеческих антител к ФНО- $\alpha$  – голимумаб, рассчитанный на подкожное или внутривенное введение по 50 или 100 мг с 4-недельными интервалами. Еще один вариант нейтрализации ФНО- $\alpha$  – это применение в качестве терапевтического средства не цельной молекулы гуманизованного антитела к ФНО- $\alpha$ , а ее Fab` фрагментов, соединенных с полиэтиленгликолем. Созданный таким образом препарат получил название сертолизумаб («Пэгол»). Эффективность и безопасность голимумаба и сертолизумаба в лечении аутоиммунных заболеваний продолжают изучать. Рекомбинантный растворимый рецептор к ФНО- $\alpha$  этанерцепт, оцененный в сравнении с метотрексатом в исследованиях ADORE (Add Enbrel or Replace Methotrexate), TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes), RADIUS (Rheumatoid Arthritis Disease Modifying Antirheumatic Drug Interventional Utilization Study), показал высокую эффективность в достижении клинического улучшения и снижения деструктивного потенциала РА. В исследовании ADORE у 71% пациентов, получавших этанерцепт, было достигнуто 20% улучшение по критериям ACR, а в группе, получавших этанерцепт в сочетании с метотрексатом, – у 67,1%. При сравнении эффективности этанерцепта и метотрексата в исследовании TEMPO 20% улучшение по критериям ACR было достигнуто у 75% больных в группе метотрексата, у 76% – в группе этанерцепта и у 85% – в группе комбинированной терапии. В соответствии с официальными инструкциями этанерцепт можно применять при РА в качестве монотерапии [7].

Однако, кроме возможного развития туберкулеза и других оппортунистических инфекций (включая вирусные – грипп, герпес), при применении иФНО- $\alpha$  наиболее часто отмечают появление серологические маркеров воспаления, повышение печеночных трансаминаз, головную боль, головокружение,

приливы, одышку, тошноту, диарею, боль в животе, диспепсию, сыпь и зуд кожи, повышенную потливость и утомляемость, боль в груди. Также возможно развитие инфузионных реакций на инфликсимаб и местных аллергических реакций на адалимумаб и этанерцепт, редко – развитие аутоиммунных синдромов – волчаночно-подобного и демиелинизирующего поражения нервной системы. В ходе проведения лечения у ряда пациентов описано появление антител, блокирующих данные препараты, что приводит к снижению эффективности лечения [28-34].

Предполагают, что ФНО- $\alpha$  играет ключевую роль в формировании гранулемы посредством индукции апоптоза и в ее сохранении, и блокирование этого цитокина ведет к развитию (или обострению уже имеющейся) гранулематозной инфекции. В этом отношении достаточно показательны результаты исследования J. Keane и соавт., основанного на анализе базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food&Drug Administration – FDA), где проанализированы все спонтанные сообщения о нежелательных реакциях от врачей и производителей препаратов. Оказалось, что на фоне активного внедрения инфликсимаба в лечение больных РА частота туберкулеза увеличилась в 4 раза [21]. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного туберкулеза у больных РА при применении иФНО- $\alpha$  выросла в 6,2 раза [22]. В Швеции за период 1999-2001 гг. констатировано четырехкратное увеличение туберкулеза в группе больных РА [20,23]. В результате трехлетнего проспективного исследования, выполненного во Франции (исследование RATIO), выявили 69 новых случаев ТВ у больных РА, получавших иФНО- $\alpha$ , причем, из них 36 пациентов принимали инфликсимаб, 28 – адалимумаб и 5 – этанерцепт. При анализе методом «случай–контроль» оказалось, что применение инфликсимаба или адалимумаба сопровождалось повышением риска туберкулеза, по сравнению с этанерцептом, в 13,3 и 17,1 раза соответственно. По мнению исследователей, данный факт обусловлен различиями в механизме действия двух видов иФНО- $\alpha$  на мембранно-связанный ФНО- $\alpha$  и, следовательно, различным влиянием на эффекторные и регуляторные Т-клетки. Другими факторами риска развития туберкулеза были возраст, первый год лечения иФНО- $\alpha$  и проживание в эндемичном регионе [24]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активный туберкулез диагностировали у 29 больных, получавших иФНО- $\alpha$ . По сравнению с этанерцептом, риск развития туберкулеза возрастал в 2,84 раза для инфликсимаба и в 3,53 – для адалимумаба [25]. Предполагают, что на ранних этапах лечения иФНО- $\alpha$  происходит реактивация латентного туберкулезного процесса, а в более поздние сроки – развитие туберкулезной инфекции *de novo*. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении туберкулеза, об-

условленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем [26].

Таким образом, повышенный риск развития оппортунистических инфекций – это нежелательное явление, специфичное для всей группы иФНО- $\alpha$ . Наличие его, в целом, не зависит от конкретного механизма блокады ФНО- $\alpha$ , технологии производства, способа введения и других характеристик препарата. Частота серьезных бактериальных инфекций при лечении иФНО- $\alpha$  возрастает в 2-4 раза, особенно – в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с метотрексатом. По данным плацебо-контролируемых исследований, частота инфекций и их структура являются примерно одинаковыми для инфликсимаба, этанерцепта (кроме туберкулеза) и адалимумаба [35-44].

В таблице №1 приведены сведения о генно-инженерных биопрепаратах на основе МКАТ, используемых для лечения больных с аутоиммунными заболеваниями, у которых наблюдали активацию иммунных механизмов при ответе на аутоантиген, обуславливая выработку аутоантител или образование клеток-эффекторов с цитотоксической активностью, а также гиперпродукцию провоспалительных цитокинов.

Таблица 1

**Препараты МКАТ, используемые для лечения аутоиммунных заболеваний**

Препарат	Активное вещество	Производитель	Показания к применению
Ремикейд (инфликсимаб)	Химерные МКАТ (IgG1) к ФНО- $\alpha$ человека	«Sentocor» (Нидерланды), «Schering-Plough Central East AG» (Швейцария)	РА, болезнь Крона, анкилозирующий спондилоартрит, псориазный артрит, псориаз
Хумира (адалимумаб)	Рекомбинантные МКАТ к ФНО- $\alpha$ человека (идентичные IgG1 человека)	«Abbott Laboratories Ltd» (Великобритания), «Vetter Pharma-Fertigung GmbH and Co.KG» (Германия)	РА, псориазный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона
Оренсия (абатасепт)	Димерная молекула из внеклеточного домена CTLA-4 (CD152) и модифицированного Fc фрагмента IgG1 человека (линейный участок тяжелой цепи Ig, соединяющий домены CH2 и CH3)	«Bristol-Myers Squibb Holding PHARMA Ltd» (США)	РА, воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, псориазный артрит
Энбрел (этанерцепт)	Димерная молекула из рецептора ФНО и Fc фрагмента IgG1 человека	«Wyeth-Whitehall Export GmbH» (Австрия), «Amgen» (США)	РА, ювенильный полиартрит, анкилозирующий спондилит, псориазный артрит, псориаз.

Препараты «Ремикейд (инфликсимаб)», «Хумира (адалимумаб)» и «Энбрел (этанерцепт)» подавляют развитие патологического процесса за счет ограничения проявлений биологического действия провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  путем связывания МКАТ с цитокином или его рецептором [4,7,8]. Препарат «Оренсия» (абатасепт) блокирует процесс ко-стимуляции, препятствуя активации Т-лимфоцитов

при их взаимодействии с антиген-презентирующими клетками, что приводит к частичному ослаблению иммунного ответа на аутоантиген.

В настоящее время лекарственные препараты МКАТ по объему производства занимают на мировом фармацевтическом рынке второе место после вакцин, причем 80% препаратов МКАТ используют для лечения онкологических заболеваний. Механизмы действия МКАТ на клетки-мишени разнообразны, среди них: включение каскада иммунных реакций, приводящих к гибели клеток злокачественных опухолей через иммуноопосредованную (антите-ло- и комплементзависимую) цитотоксичность, стимуляция фагоцитоза опухолевых клеток, индукция программы апоптоза клеток, блокада каскада сигнальной системы при взаимодействии с рецепторами фактора роста на опухолевых клетках и подавление процессов сигнальной трансдукции, подавление формирования новых сосудов в опухолевых образованиях, блокада рецепторов, а также подавление развития патологического процесса за счет связывания МКАТ с определенными детерминантами иммунокомпетентных клеток, провоспалительных цитокинов или их рецепторов [3, 5,6].

В Российской Федерации зарегистрировано более 15 зарубежных лекарственных препаратов на основе МКАТ; аналогичных отечественных лекарственных препаратов в настоящее время нет. Препараты МКАТ используют для лечения онкологических заболеваний, в трансплантологии для профилактики и подавления реакции отторжения, лечения аутоиммунных, аллергических, инфекционных, сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Для лечения онкологических заболеваний применяют два типа МКАТ – простые, неконъюгированные антитела (не связанные с цитотоксическими веществами) и конъюгированные (антитела, связанные с радиоактивными частицами, цитостатиками или токсинами –иммунотоксинами). Антитела обеспечивают адресную доставку токсичного препарата к опухолевым клеткам, чем и обусловлен их терапевтический эффект. В химерных МКАТ переменные домены тяжелых и легких цепей иммуноглобулина человека замещены соответствующими доменами иммуноглобулина мыши или крысы, которые и определяют требуемую антигенную специфичность антител. В гуманизированных МКАТ участки, определяющие комплементарное связывание антигена (CDRs), т.е. три короткие гипервариабельные последовательности вариабельных доменов каждой цепи иммуноглобулина имеют мышиное (или другое) происхождение, они встроены в вариабельный домен иммуноглобулина человека. «Гуманизированные» МКАТ содержат минимум последовательностей генома грызунов.

В таблице №2 приведены сведения о препаратах, используемых в онкологической практике. Препараты «Мабтера (ритуксимаб)», «Кэмпас (алемтузумаб)» специфически взаимодействуют с рецепторами, экспрессированными на опухолевых клетках

(CD20, CD52 соответственно), что обуславливает гибель клеток злокачественных опухолей, в основном, за счет иммуноопосредованной цитотоксичности, а также индукции апоптоза. Препараты «Герцептин (трастузумаб)», «Эрбитукс (цетуксимаб)», «Вектибикс (панитумумаб)» взаимодействуют с рецептором эпидермального фактора роста, что приводит к подавлению процессов пролиферации опухолевых клеток, их метастазирования, индукции механизма апоптоза клеток-мишеней [9]. Препарат «Авастин (бевацизумаб)», взаимодействуя с фактором роста эндотелия сосудов, ингибирует рост опухолей за счет подавления формирования новых сосудов в опухолевых образованиях.

Таблица 2

**Препараты МКАТ, используемые для лечения онкологических заболеваний**

Препарат	Активное вещество	Производство	Показания к применению
Герцептин (трастузумаб)	«Гуманизированные» МКАТ (IgG1) к внеклеточному домену рецептора эпидермального ростового фактора человека 2 типа (HER-2) на опухолевых клетках	«F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария)	Рак молочной железы, яичника, предстательной железы, желудка, легких с гиперэкспрессией HER-2 на опухолевых клетках
Мабтера (ритуксимаб)	Химерные МКАТ к рецептору CD20 на пре-В- и В-лимфоцитах	«F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария), «Genentech Inc» (США)	В-клеточные CD20-положительные неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз
Кэмпас (алемтузумаб)	«Гуманизированные» МКАТ (IgG1k) к рецептору CD52 на нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитах	«Schering AG» (Германия)	Хронический лимфолейкоз
Эрбитукс (цетуксимаб)	Химерные МКАТ (IgG1) к рецептору эпидермального фактора роста (РЭФР)	«Merck Serono» (Германия)	Метастатический колоректальный рак, рак области черепа и шеи
Вектибикс (панитумумаб)	МКАТ к рецептору эпидермального фактора роста (РЭФР) (последовательность идентична IgG2 человека)	«Amgen Europe, B.V.»	Метастатический колоректальный рак
Авастин (бевацизумаб)	«Гуманизированные» МКАТ к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF)	«F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария), «Genentech Inc» (США)	Метастатический колоректальный рак, рак молочной железы, рак легкого, почечно-клеточный рак

В таблице №3 приведены сведения о препаратах МКАТ, используемых в трансплантологии для профилактики реакции отторжения. Препараты «Симулект» (базиликсимаб) и «Зенапакс» (дакликсимаб) взаимодействуют с рецептором активированных клеток иммунной системы, в частности Т-лимфоцитов, что приводит к их элиминации и подавлению трансплантационной реакции.

Таблица 3

**Препараты МКАТ, используемые в трансплантологии для профилактики реакции отторжения**

Препарат	Активное вещество	Производство	Показания к применению
Симулект (базиликсимаб)	Химерные МКАТ (IgG1k) к α-цепи рецептора ИЛ-2 (CD25)	«Novartis Pharma AG» (Швейцария)	Профилактика отторжения после трансплантации почки
Зенапакс (дакликсимаб)	«Гуманизированные» МКАТ (IgG1) к α-цепи рецептора ИЛ-2 (CD25)	«F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария)	Профилактика отторжения после трансплантации почки

В таблице 4 указаны препараты МКАТ, которые используют при лечении инфекционных, аллергических и других заболеваний. Так, препарат «Синагис» (паливизумаб) блокирует лигандопосредованное взаимодействие респираторного синцитиального вируса с клеткой – мишенью, тем самым подавляет возможность развития вирусной инфекции в организме.

Таблица 4

**Препараты МКАТ, используемые при лечении инфекционных, аллергических и других заболеваний**

Препарат	Активное вещество	Производство	Показания к применению
Синагис (паливизумаб)	«Гуманизированные» МКАТ (IgG1k) к эпитопу А антигена белка взаимодействия (F-белка) респираторного синцитиального вируса (РСВ)	«Abbott Laboratories Ltd.» (Великобритания), «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG» (Германия)	Профилактика инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), у детей до 2 лет с высоким риском заражения РСВ
Луцентис (ранибизумаб)	Fab-фрагмент МКАТ (IgG1k) человека к фактору роста А эндотелия сосудов (VEGF-A)	«Novartis Pharma Stein AG» (Швейцария)	Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации
Ксолар (омализумаб)	Гуманизированные МКАТ (IgG1k) к IgE человека, блокирующие связь с рецепторами Fc-R1	«Novartis Pharma Stein AG» (Швейцария)	Персистирующая atopическая бронхиальная астма, сезонный аллергический ринит

Противопоказанием для применения всех лекарственных препаратов группы МКАТ, используемых при лечении инфекционных, аллергических и других заболеваний, является повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания. Для препаратов МКАТ, применяемых для лечения аутоиммунных заболеваний, противопоказанием являются также тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, абсцесс, туберкулез, оппортунистическая инфекция); для препарата «Кэмпас» (лечение онкологических больных) – острый или обострение хронического системного инфекционного процесса, ВИЧ-инфекция; для препарата «Луцентис» (лечение неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации) – подтвержденная или предполагаемая инфекция глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации. Кроме того, в инструкциях по применению есть указание на возрастные ограничения использования отдельных препаратов МКАТ [45–52].

Группа греческих авторов провела анализ баз данных MEDLINE PubMed (с 01.01.1966 г. по 01.06.2007 г.) на предмет сообщений об инвазивных грибковых инфекциях, связанных с приемом иФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб). Из 281 случая микозов, сопряженных с иФНО- $\alpha$ , 226 (80%) были связаны с инфликсимабом, 44 (16%) – с этанерцептом и 11 (4%) – с адалимумабом. Микозы, связанные с инфликсимабом, проявились, в среднем, 55 дней (межквартильный диапазон /МКД/ – 15-140 дней) после начала лечения или после 3 инфузий препарата (МКД 2-5 инфузий), в то время как те, что были соотнесены с этанерцептом, манифестировали, в среднем, через 144 дней (МКД 46-240 дней) после начала терапии. Средний возраст пациентов составил 58 лет (МКД – 44-68 лет), из них 62% были мужчины. Использование, как минимум, еще одного иммуносупрессанта (как правило, системные кортикостероиды), вызвало микотическое поражение у 102 (98%) из 104 пациентов, на которых имелись данные. Наиболее распространенными микозами были: гистоплазмоз – 84 человека (30%), кандидоз – 64, (23%) и аспергиллез – 64 (23%). Пневмония являлась наиболее распространенной картиной оппортунистической инфекции. Была зарегистрирована смерть от микоза у 29 из 90 пациентов, у которых была доступна достоверная информация, что составило 32%. Авторы подчеркивают, что наблюдение за больными, получающими антицитокиновые препараты, должно быть очень тщательным, так как негативные последствия могут быть серьезными и молниеносными, и в связи с этим пациенты должны быть обеспечены быстрым доступом к медицинской помощи [14].

Итак, к наиболее часто встречающимся оппортунистическим инфекциям, осложняющим лечение, относят кандидоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, пневмоцистоз, листериоз и туберкулез.

Главные факторы риска развития инвазивных микозов при генерализованных аутоиммунных заболеваниях: высокая степень активности болезни, гранулоцитопения, наличие бактериальной инфекции и в связи с этим применение антибиотиков, а также лечение глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами. Имеет место слабая настороженность врачей в отношении микозов у этой категории больных, сложности прижизненной диагностики и трудности терапии. У больных РА эндемические и оппортунистические микозы преимущественно встречаются вследствие терапии иммуносупрессорами и, в частности иФНО- $\alpha$ . Инфекции развиваются значительно чаще при лечении инфликсимабом, по сравнению с этанерцептом, и возникают, как правило, в течение первых 3 месяцев от начала терапии [53-71].

Возбудителем кандидоза чаще является *Candida albicans*, при этом поражение слизистой оболочки, в основном, проявляется специфическим стоматитом, эзофагитом или вульвовагинитом, инвазивный кандидоз чаще протекает в виде кандидемии, поражения

центральной нервной системы, печени или легких. Диагностика построена на обнаружении нитевидной формы гриба (псевдомицелия) в материалах со слизистой оболочки и/или обнаружении роста гриба при исследовании сыворотки. Результаты посевов биоматериала слизистой оболочки и определение уровня противокандидозных антител не информативны. Препаратом выбора является флуконазол в дозе 3-6 мг/кг/сутки, однако не-*albicans* виды *Candida* могут быть резистентны к азоловым антимикотикам, и в этих случаях потребуются лечение эхинокандинами (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин).

Возбудители инвазивного аспергиллеза: *Aspergillus fumigatus* (около 90% случаев), *Aspergillus flavus* (около 10%) и *Aspergillus niger* (около 1%). Выраженность и тяжесть заболевания обычно зависят от степени иммуносупрессии. При инвазивном аспергиллезе у 90% больных первично поражаются легкие, у 5-10% – придаточные пазухи носа, однако вследствие диссеминации могут поражаться любые органы, включая головной мозг, глаза, кожу, почки. Диагноз ставят на основании рентгенологических, КТ- или МРТ-признаков инвазивного микоза в сочетании с выявлением *Aspergillus* spp. при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, либо выявлении в крови антигена антител к *Aspergillus*. Препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза – вориконазол, в качестве альтернативы может быть применен амфотерицин В и итраконазол. При неэффективности или непереносимости вышеперечисленных антимикотиков назначают эхинокандины – каспофунгин или микафунгин. Лечение продолжают обычно в течение 2–6 месяцев, до исчезновения клинических, лабораторных и рентгенологических признаков заболевания, а также эрадикации возбудителя.

Возбудитель кокцидиоидоза (кокцидиоидомикоза) – эндемичный диморфный гриб *Coccidioides immitis*. В ходе сравнительного ретроспективного исследования, проведенного в эндемичном по кокцидиоидомикозу Юго-Западном регионе США (штаты Аризона, Калифорния, Невада), было выявлено 13 случаев этой инфекции (из них 10 больных с РА), развитие которой имело явную связь с применением инфликсимаба (12 пациентов) и этанерцепта (1 пациент) [11]. Инфицирование обычно происходит при вдыхании вегетативных спор гриба и, через 1-3 недели после инфицирования, в 50% случаев наблюдают острую респираторную инфекцию, которая обычно купируется без лечения. В то же время у 5-10% больных развивается хроническое поражение легких, а в результате гематогенной диссеминации могут возникать экстрапульмональные проявления заболевания, наиболее тяжелым из которых является поражение центральной нервной системы. Диагностика основана на результатах клинических и инструментальных (компьютерной и магнитно-резонансной томографии и др.) признаков локальной инфекции в соче-

тании с выявлением *C. immitis* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или с помощью серологических методов. При бессимптомной контаминации лечение антимикотиками не показано. При диссеминированных формах назначают амфотерицин В, а после стабилизации состояния применяют итраконазол или флуконазол в течение 3-6 месяцев.

Возбудитель гистоплазмоза – эндемичный диморфный гриб *Histoplasma capsulatum*. Заболевание встречается в отдельных странах Африки (Конго, Нигерия, Сенегал), Азии (Индия, Индонезия, Таиланд) и США (особенно – в штате Огайо и долине реки Миссисипи). В архиве FDA имеется 241 сообщение о развитии гистоплазмоза у больных, получавших иФНО- $\alpha$ , включая инфликсимаб (207 случаев), этанерцепт (17 случаев), адалимумаб (16 случаев) и сертолизумаб (пегол, 1 случай). При этом, как минимум в 21 случае, выявление микоза и назначение противогрибковой терапии произошло с задержкой, что привело к смерти 12 пациентов [12]. Описано более 20 случаев развития этой инфекции у больных РА на фоне лечения инфликсимабом и этанерцептом. Как правило, симптомы инфекции появляются в течение первых 5 месяцев от момента введения первой (иногда – единственной!) дозы препарата и включают лихорадку, слабость, кашель, быструю потерю веса, одышку, тромбоцитопению, нейтропению и рентгенологические признаки диффузного интерстициального пневмонита. В 70% случаев наблюдали диссеминированную форму гистоплазмоза, при котором возможно развитие панникулита и очагового миозита [13]. Диагноз устанавливают на основании клинических и/или инструментальных (КТ, МРТ и др.) признаков легочной инфекции в сочетании с выявлением *H. capsulatum* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительными результатами серологического исследования. Очень важно при обследовании пациента уточнить, не посещал ли он страны, входящие в ареал распространения эндемичных микозов. При прогрессирующем остром легочном гистоплазмозе назначают амфотерицин В или итраконазол в течение 6-12 недель, а при хронических формах сроки лечения итраконазолом увеличиваются до 12-24 месяцев.

Возбудители криптококкоза – дрожжеподобные грибы *Cryptococcus* spp., в подавляющем большинстве случаев – *C. neoformans* var. *neoformans*. Все описанные случаи развития этой инфекции у больных РА связаны с назначением инфликсимаба. Независимым фактором риска развития этой инфекции у больных является высокая активность аутоиммунного заболевания [15]. К наиболее распространенным клиническим вариантам криптококкоза относят пневмонию (заражение обычно происходит ингаляционным путем) и менингит. Клинические проявления криптококковой инфекции неспецифичны, для криптококкового менингита характерно

подострое прогрессирующее течение. Критериями диагностики инфекции при менингите служат выявление *Cryptococcus* spp. при микроскопии или посева спинномозговой жидкости (СМЖ) или определение антигена *Cryptococcus* spp. в СМЖ. При поражении легких характерны рентгенографические или КТ-признаки пневмонии в сочетании с выявлением *Cryptococcus* spp. в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, биоптате из очага поражения или обнаружение антигена гриба в сыворотке крови. Люмбальную пункцию с определением давления СМЖ проводят при любом клиническом варианте криптококкоза. Отметим, что у больных РА с криптококкозом тесты на определение антигена гриба могут быть отрицательными, но, с другой стороны, описаны случаи ложноположительных результатов данного теста при наличии ревматоидного фактора. Лечение криптококковой пневмонии проводят флуконазолом или, при непереносимости последнего, другими азоловыми антимикотиками (итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом). При развитии криптококкового менингита сначала назначают амфотерицин В в сочетании с флуцитозином в течение 4-6 недель, а затем, в качестве консолидационной терапии, применяют флуконазол (8 недель).

Возбудитель пневмоцистоза – *Pneumocystis jiroveci*. В большинстве случаев инфекция протекает как пневмония (экстрапульмональные поражения встречаются крайне редко). По данным метаанализа, включавшего 11905 больных аутоиммунными заболеваниями, частота развития пневмоцистной пневмонии (ПП) у пациентов с гранулематозом Вегенера составила 12%, полимиозита – 6%, системной красной волчанки – 5%, РА – 1% [16]. Факторами риска ПП у таких больных являются высокая активность болезни, поражение почек, интерстициальный легочный фиброз, большая суточная доза глюкокортикостероидов, лимфопения и низкое количество CD4-клеток [17,18]. У больных РА возникновение ПП, в том числе – с летальным исходом, ассоциируется преимущественно с приемом иммуносупрессивных препаратов, включая метотрексат и иФНО- $\alpha$ . Также описаны случаи развития ПП у больных гранулематозом Вегенера и РА при лечении ритуксимабом [19,20]. Для ПП характерны лихорадка, одышка, сухой непродуктивный кашель при скудности данных физикального исследования. Диагноз устанавливают при обнаружении рентгенологических или КТ-признаков пневмонии в сочетании с выявлением *P. jiroveci* при микроскопии, гистологическом или ПЦР-исследовании биопсийного материала. Препаратом выбора для лечения ПП является котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). При непереносимости сульфаниламидных препаратов возможно назначение дапсона, атоваквона или пентамидина (в виде ингаляций). По мнению японских авторов, неблагоприятными прогностическими факторами у больных ПП, развившейся на фоне терапии иммуносупрессорами, являются низкие значения сыво-

роточного альбумина и холинэстеразы, сниженный альвеолярно-артериальный кислородный градиент при оценке газообмена в легких, интратрахеальная интубация и необходимость пребывания в блоке интенсивной терапии [21]. Показатели госпитальной летальности при ПП, в зависимости от фонового заболевания, были следующими: гранулематоз Вегенера – 62,5%, воспалительные миопатии – 57,7%, узелковый периартериит – 47,6%, системная красная волчанка – 46,3%, РА – 30,8%, системная склеродермия – 16,7% [22]. Авторы подчеркивают, что в целом летальность от ПП среди ВИЧ-негативных пациентов втрое превышает таковую у больных СПИДом (30-60% и 10-20% соответственно) [23,24]. Исходя из этого, считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике ПП с четким определением показаний и лекарственных схем [25].

На фоне лечения иФНО- $\alpha$  ученые обращают внимание на возможное учащение такого микоза, как споротрихоз, однако вопросы диагностики и лечения его у больных, получающих антицитокиновую терапию, должны быть решены при дальнейшем изучении.

Листериоз – это зооноз, характеризующийся преимущественным поражением системы мононуклеарных фагоцитов. Заражение человека происходит чаще при употреблении инфицированных пищевых продуктов. В последние годы отмечают неуклонное повышение заболеваемости листериозом и ассоциированной летальности (до 30%). По данным Испанского регистра, у больных РА, получавших иФНО- $\alpha$ , частота этой инфекции (0,256 на 1000 пациенто-лет) достоверно превышала таковую при лечении другими препаратами, а также в популяции в целом [29]. Характерны острое начало, лихорадка 38–39 °С с ознобом, головная боль, возможны миалгии, средне- и крупнопятнистая экзантема на лице в виде «бабочки», увеличение и болезненность периферических лимфоузлов, нередко – гепатоспленомегалия, гастроэнтерит, пиелит. Типичными клиническими формами листериоза являются септическая и с поражением нервной системы (по типу менингита или менингоэнцефалита). Исследователи сообщают о развитии листериозного эндокардита у больного с псориатическим артритом при лечении инфликсимабом [37] и подчеркивают, что возникновение клинической симптоматики листериоза у больных системной красной волчанкой может быть принято за обострение основного заболевания [38]. Ведущее значение в диагностике придают выделению листерий при посеве крови и ликвора, а также результатам серологических, ИФА и ПЦР-тестов. Терапия выбора при поражении нервной системы – амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам, препараты резерва – меропенем или линезолид. Длительность лечения определяют клиническим состоянием пациента и эрадикацией возбудителя из ликвора, при других формах листериоза назначают те же препараты с

коррекцией доз. В профилактических целях, особенно – при РА или других заболеваниях, сопровождающихся иммуносупрессией, больным категорически не рекомендуют применять в пищу мясные и молочные продукты без предварительной термической обработки или пастеризации.

Туберкулез – это хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза (МБТ). Заболевание характеризуется первично-хроническим волнообразным течением, полиоргано-поражением и разнообразием клинических проявлений, но наиболее часто поражаются органы дыхания. Туберкулез – самое распространенное хроническое инфекционное заболевание в мире и в России. Его возбудителями являются микобактерии (известно 74 вида) – кислотоустойчивые бактерии рода *Mycobacterium*, широко распространенные в почве, воде, среди людей и животных. Однако туберкулез у человека вызывает выделенный комплекс, включающий в себя *Mycobacterium tuberculosis* (человеческий вид), *Mycobacterium bovis* (бычий вид), *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis BCG* (БЦЖ-штамм бычьего вида), *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*. В последнее время к нему отнесены *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium caprae*, филогенетически имеющие отношение к *Mycobacterium microti* и *Mycobacterium bovis*.

Туберкулез лёгких может принимать различные формы: во-первых, первичный туберкулёзный комплекс (очаг туберкулёзной пневмонии вместе с лимфангитом и лимфаденитом средостения), и, во-вторых, туберкулёзный бронхоаденит и изолированный лимфаденит внутригрудных лимфатических узлов [21-25,72].

Исходя из степени распространённости туберкулёзного поражения лёгких, различают латентный, диссеминированный, милиарный, очаговый (ограниченный) и инфильтративный туберкулёзы, казеозную пневмонию, туберкулёму, кавернозный, фибрино-кавернозный и цирротический туберкулёз. Гораздо реже обнаруживают туберкулёз плевры, гортани, трахеи и других органов.

В 2007 году в Российской Федерации (РФ) наблюдали 117 738 больных с впервые выявленным туберкулёзом в активной форме (82,6 на 100 тыс. населения), что на 0,2 % выше, чем в 2006 г. В 2009 году в РФ отмечено 105 530 случаев впервые выявленного активного туберкулёза (в 2008 г. – 107 988 случаев). Показатель заболеваемости туберкулёзом составил 74,26 на 100 тыс. населения (в 2008 г. – 75,79 на 100 тысяч) [27].

Однако в 2010 году распространённость туберкулёза в РФ составила уже 190 тысяч случаев (136 больных на 100 тысяч населения). Для сравнения: в 2007 году туберкулезом болело 164 тысячи наших соотечественников (115 на 100.000), т.е. прирост составил 16%. В 2011 г. заболеваемость активными формами туберкулёза (впервые выявленными) среди граждан РФ снизилась на 4,7%, по сравнению с предыдущим

годом, и составила 66,66 случая на 100 тыс. населения РФ (об этом сказано в сообщении Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека). По данным ведомства, особенно сложная обстановка сохраняется в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, где заболеваемость туберкулезом практически в 2 раза превышает таковую в федеральных округах, расположенных в европейской части страны.

Коэффициент выявления инфекции в РФ в 2005 г. составлял 83%, а к 2010 г. снизился до 73%. Коэффициент излечения россиян от туберкулеза в 2010 году составил 55%, что также ниже более ранних показателей: 58% – в 2005 г. и 68% – в 2000 году (аналогичный показатель для мира, в целом, в 2009 году составил 87%). В результате, по данным прошлого года, Россия вошла в первую семерку стран с самыми низкими показателями эффективности лечения туберкулеза (наряду с Зимбабве, Нигерией, Бразилией, Эфиопией, ЮАР и Угандой). Наиболее высокие показатели заболеваемости в 2009 г., как и в предыдущие годы, отмечали в Дальневосточном (124,1), Сибирском (100,8), Уральском (73,6) федеральных округах. В пятнадцати субъектах РФ показатель заболеваемости в 1,5 и более раза превышает средний по стране: Еврейской автономной области (159,5), Амурской (114,4), Омской (112,0), Кемеровской (110,9), Иркутской (101,2), Новосибирской (98,10), Курганской (94,94), Сахалинской (94,06) областях, республиках Тыва (164,2), Бурятия (129,8), Хакасия (103,6), Алтай (97,45), Приморском (188,3) Хабаровском (110,0), Алтайском краях (102,1). Среди всех впервые выявленных больных туберкулезом так называемые бактериовыделители в 2007 году составили 40% (47239 человек, показатель – 33,15 на 100 тыс. населения). В РФ смертность от туберкулеза за 2007 год была 18,1 человека на 100 тыс. жителей (на 7% ниже, чем в 2006 г.), т.е. каждый год умирает от туберкулеза около 25000 человек (в среднем, по Европе смертность от туберкулеза приблизительно в 3 раза меньше). В структуре смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний в РФ доля умерших от туберкулеза составляет 85% [73-76].

У пациентов, получающих антицитокиновую терапию, среди всех оппортунистических инфекций, наиболее высок риск туберкулеза, поэтому в РФ им до начала лечения иФНО- $\alpha$  необходимо провести кожную туберкулиновую пробу Манту с 2ТЕ и рентгенологическое исследование легких. Диагностический минимум, снижающий риск развития микозов и ПП у больных, получающих антицитокиновую терапию, пока не регламентирован.

В аспекте профилактики микозов, в частности в США, информация для врачей-специалистов дополняется следующими рекомендациями FDA [77]:

1. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  являются иммуносупрессивными средствами. Пациенты, принимающие иФНО- $\alpha$ , имеют повышенный риск развития таких инвазивных грибковых инфекций, как гистоплазмоз,

кокцидиоидоз, бластомироз, аспергиллез, кандидоз и других оппортунистических грибковых инфекций. Особую группу риска составляют больные, проживающие или посетившие регионы, являющиеся эндемичными по инвазивным микозам.

2. За пациентами в ходе лечения и после окончания приема иФНО- $\alpha$  необходимо вести наблюдение в отношении развития симптомов возможной системной грибковой инфекции, включающих лихорадку, слабость, недомогание, потерю веса, потливость, кашель, одышку, легочную инфильтрацию при рентгеновском обследовании, а также такие тяжелые системные проявления, как шок. При развитии у больного признаков инфекционного заболевания необходимо прекратить прием иФНО- $\alpha$  до окончания полного клинического обследования, которое может включать выделение культуры возбудителя микоза, гистопатологическое и цитологическое исследования, определение антигенов и титров сывороточных антител.

3. У пациентов, постоянно проживающих или посещавших районы, эндемичные по инвазивным микозам, при возникновении симптомов системной грибковой инфекции, совместно со специалистом по инфекционным заболеваниям, следует рассмотреть вопрос о назначении эмпирической противогрибковой терапии с последующим уточнением диагноза.

4. Терапия иФНО- $\alpha$  может быть возобновлена после излечения грибковой инфекции; её возобновление должно основываться на переоценке соотношения риск - польза для данного пациента, в особенности для людей, проживающих в эндемичных зонах. Длительность антифунгального лечения и решение по возобновлению терапии иФНО- $\alpha$  должны согласовываться со специалистом по инфекционным болезням.

Также, согласно рекомендациям FDA, врач, назначающий лечение иФНО- $\alpha$ , должен информировать пациента о следующем [77,78]:

1. Лица, принимающие иФНО- $\alpha$ , имеют повышенный риск развития инфекционных заболеваний. У некоторых больных было выявлено развитие серьезных инфекций (вирусных, грибковых и бактериальных, включая туберкулез), подлежащих госпитализации и, в ряде случаев, закончившихся летальным исходом.

2. Необходимо незамедлительно обратиться к врачу в случае развития таких симптомов, как потеря веса, устойчивая лихорадка, потоотделение, кашель, одышка, слабость, а также иных изменений самочувствия.

3. Необходимо сообщить врачу о месте проживания и посещении иных регионов, которые могут отличаться по наиболее распространенным в этих зонах инфекциям (бактериальным, вирусным, грибковым, паразитарным).

## ЛИТЕРАТУРА

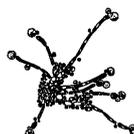
1. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – Vol. 26, Suppl 51. – P. 35-61.
2. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях // XVI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Тез. докл. – М., 2007. – С. 527.
3. Doran M.F, Crowson C.S., Pond G.R., et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study// Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46, №9. – P. 2287-2293.
4. Doran M.F, Crowson C.S., Pond G.R., et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis// Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46, №9. – P. 2294-2300.
5. St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S., et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial // Arthritis Rheum. –2004. – Vol. 50, №11. – P. 3432-3443.
6. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R., et al. Anti-Tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, №4. – P. 1051-1065.
7. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48, №1. – P. 35-45.
8. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) //J. Rheumatol. 2003. – Vol. 30, №12. – P. 2563-2571.
9. van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M., et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63, №5. – P. 508-516.
10. Keystone E.C., Kavanaugh A.E., Sharp J.T., et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, №5. – P. 1400-1411.
11. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.E., et al. The premier study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54, №1. – P. 26-37.
12. van Riel P.L., Taggart A.J., Sany J., et al. Add enbrel or replace methotrexate study investigators. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study// Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, №11. – P. 1478-1483.
13. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P., et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 363, №9410. – P. 675-681.
14. Tsiodras S., Samonis G., Boumpas D.T., Kontoyiannis D.P. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol. 83, №2. – P. 181-94.17.
15. Salliot C., Gossec L., Ruyssen-Witrand A., et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46, №2. – P. 327-334.
16. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42, №5. – P. 617-621.
17. Curtis J.R., Patkar N., Xie A., et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists // Arthritis Rheum. – 2007.– Vol. 56, №4. – P. 1125-1133.
18. Dixon W.G., Symmons D.P., Lunt M., et al. British society for rheumatology biologics register control centre consortium; British society for rheumatology biologics register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies //Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56, №9. – P. 2896-2904.
19. Listing J., Strangfeld A., Kary S., et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents// Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, №11. – P. 3403-3412.
20. Askling J., Fored C.M., Brandt L., et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66, №10. – P. 1339-1344.
21. Keane J., Gershon S., Wise R.P., et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, T15. – P. 1098-1104.
22. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48, №8. – P. 2122-2127.
23. Askling J., Fored C.M., Brandt L., et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, №7. – P. 1986-1992.
24. Tubach E., Salmon D., Ravaud P., et al. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol.

- 60, №7. – P. 1884-1894.
25. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patient with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSR biologic register (BSRBR) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, Suppl II. – P. 178.
  26. Taylor J.C., Orkin R., Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 901-902.
  27. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО-а у больных ревматическими заболеваниями: Пособие для врачей /Ред. М.И. Перельман, Е.Л. Насонов. – М., 2008. – 40 с.
  28. Michel M., Duvoux C., Hezode C., Chérqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30, №7. – P. 1624-1625.
  29. Ostuni P., Botsios C., Punzi L., et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62, №7. – P. 686-687.
  30. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B., et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, Suppl. 3. – P. 2-25.
  31. Vassilopoulos D., Calabrese L.H. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 19, №6. – P. 619-625.
  32. Zingarelli S., Frassi M., Bazzani C., et al. Prophylaxis and therapy of HBV-infection in 20 patients treated with disease modifying antirheumatic drugs or with biological agents for rheumatic diseases // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, №6. – P. 1188-1194.
  33. Peterson J.R., Hsu F.C., Simkin P.A., Wener M.H. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 1078-1082.
  34. Zein N.N. and Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled study // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 315-322.
  35. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, №5. – P. 1390-1400.
  36. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J., et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, №25. – P. 2572-2581.
  37. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, №9. – P. 2793-2806.
  38. Looney R.J., Srinivasan R., Calabrese L.H. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, №1. – P. 5-14.
  39. Van Vollenhoven R., Emery P., Bingham C., et al. Long-term safety data from extended follow-up and repeat use of rituximab in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, Suppl. II. – P. 88.
  40. Ahmed M.S., Wong C.F. Should rituximab be the rescue therapy for refractory mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C? // *J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 350-356.
  41. Lake-Bakaar G., Dustin L., McKeating J., et al. Hepatitis C virus and alaninaminotransferase kinetics following B-lymphocyte depletion with rituximab: evidence for significant role of humoral immunity in the control of viremia in chronic HCV liver disease // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, №2. – P. 845-846.
  42. Pham T., Fautrel B., Gottenberg J.E., et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management // *Joint Bone Spine.* – 2008. – Vol. 75, Suppl. 1. – P. 1-99.
  43. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M., et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, №20. – P. 1907-1915.
  44. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M., et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, №11. – P. 1114-1123.
  45. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W., et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144, №12. – P. 865-876.
  46. Weinblatt M., Combe B., Covucci A., et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, №9. – P. 2807-2816.
  47. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A., et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, №2. – P. 228-234.
  48. Schiff M., Keiserman M., Codding C., et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, №8. – P. 1096-1103.
  49. Sibia J., Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 5, Suppl. 46. – P. 46-56.
  50. Smitten A., Simon T., Qi K., et al. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, Suppl. 9. – P. 786-787.
  51. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, №6. – P. 1761-1769.

52. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, №9. – P. 2817-2829.
53. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N., et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, №9. – P. 1162-1167.
54. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K., et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study // *Ann. Rheum. Dis.* published online 2008. [www.ard.bmj.com](http://www.ard.bmj.com).
55. Emery P., Keystone E., Tony H.P., et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, №11. – P. 1516-1523.
56. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K., et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy // *Mod. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 19, №1. – P. 12-19.
57. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A., et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371, №9617. – P. 987-997.
58. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L., et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, №10. – P. 2968-2980.
59. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheumatol Int.* 2009 Published online: 22 August 2009 [www.springerlink.com/content/hr7j313w331526t6/](http://www.springerlink.com/content/hr7j313w331526t6/)
60. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamanaka K., et al. Safety profile of tocilizumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis – incidences of infections in Japanese long-term clinical studies // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, Suppl. II. – P. 335.
61. Koike R., Harigai M., Atsumi T., et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis // *Mod. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 19, №4. – P. 351-357.
62. Fujiwara H., Nishimoto N., Hamano Y., et al. Early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases // *Mod. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 19, №1. – P. 64-68.
63. *Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2009* // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, №1. – P. 40-44.
64. Pickering L.K., Baker C.J., Freed G.L., et al. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49. – P. 817-840.
65. Kapetanovic M.C., Saxne T., Nisson J.A., Geborec P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 608-611.
66. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 272-279.
67. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A., et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45. – P. 106-111.
68. Fomin I., Caspi D., Levy V., et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF $\alpha$  blockers // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 191-194.
69. Del Porto F., Lagana B., Biselli R., et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3217-3223.
70. Visvanathan S.F., Keenan G.F., Baker D.G., et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 952-957.
71. Gelinck L.B.S., van der Bijl A.E., Beyer W.E.P., et al. The effect of anti-tumour necrosis factor a treatment on the antibody response to influenza vaccination // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 713-716.
72. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D., et al. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in firstline treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – № 3. – P. 719-726.
73. Авдеева Ж.И., Алпатов А.А., Волкова Р.А. и др. Требования к производству и контролю препаратов на основе моноклональных антител, применяемых для лечения // *Биопрепараты.* – 2010. – № 4. – С. 11-14.
74. Белозеров А.П. Лекарственные препараты гуманизированных антител // «Провизор». – 2007. – вып. 20.
75. Кетайинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Изд-во Фолиант». – 2008. – 552 с.
76. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: Из-во «ГЭОТАР?-Медиа». – 2010. – 752 с.
77. *Information for Healthcare Professionals. Cimzia (cetrolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab) and Remicade (infliximab)*//US Food and Drug Administration. – 2008.– Sep.04.
78. *Manufacturers of TNF-Blocker Drug Must Highlight Risk of Fungal Infections*//FDA News. – 2008.– Sep.04.

Поступила в редакцию журнала 14.09.12

Рецензент: Соболев А.В.



## СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР)

**Раводин Р.А. (преподаватель кафедры)\***

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург, Россия

© Раводин Р.А., 2012

*В статье рассмотрены проблемы оказания дерматовенерологической помощи населению РФ. Как один из способов повышения качества этого вида медицинской помощи предлагаем разработку и использование систем поддержки принятия врачебных решений.*

**Ключевые слова:** дерматовенерология, системы поддержки принятия врачебных решений, экспертные системы

## DECISION SUPPORT SYSTEMS AS THE INSTRUMENT OF IMPROVEMENT OF DERMATOVENEREOLGIC CARE QUALITY (REVIEW)

**Ravodin R.A. (teacher of the chair)**

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Ravodin R.A., 2012

*The problems of dermatovenerologic care of Russian population are reviewed in this article. The development of decision support systems is reviewed as one of the means of quality improvement for this type of medical care.*

**Key words:** decision support systems, dermatovenerology, expert systems

Основной целью государственной политики в области здравоохранения, определенной Правительством Российской Федерации на период до 2020 года, является формирование системы, обеспечивающей доступность медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки [1]. Проект концепции долгосрочного развития системы здравоохранения в Российской Федерации на период до 2020 г. в качестве одного из приоритетных направлений предусматривает информатизацию процесса предоставления медицинских услуг. В рамках этого проекта Минздравсоцразвития России к 2015 г. планирует разработать и апробировать в медицинских учреждениях типовые программно-технические комплексы и подключить их к сети Интернет. В последующий период предусмотрено создание системы централизованного ведения и актуализации научно-справочной информации, а также единой федеральной системы сбора и хранения электронных историй болезни на базе национальных стандартов. При анализе программного обеспечения медицинских учреждений Российской Федерации, проведенном Центральным научно-исследовательским институтом организации и информатизации здравоохранения в 2009 году, выявили, что медико-технологические информационные системы имеются лишь в 13,5% учреждений, а на долю профессиональной медицинской деятельности приходится не более 10–15% имеющихся персональных компьютеров. Научно-информационные программы используют менее чем 1% медицинских учреждений, преимущественно на территории Центрального федерального округа, а обучающие информационные системы на территории того же Центрального федерального округа применяют лишь 3,8% лечебных заведений, что почти в 2 раза превышает общероссийский показатель [2]. Сложившаяся ситуация побуждает к более быстрому и, в то же время, качественному развитию информационных технологий в здравоохранении, поскольку «благополучие России в относительно недалеком будущем будет напрямую зависеть от внедрения новейших медицинских и информационных технологий...» [3]. Проводимая в настоящее время политика государства в области здравоохранения, направленная на совершенствование системы предоставления медицинской помощи населению России, повышение ее доступности и качества, предусматривает развитие и внедрение в повседневную деятельность рядовых медицинских учреждений современных ресурсосберегающих информационных и телекоммуникационных технологий. Значительная территориальная протяженность Российской Федерации с множеством отдаленных местностей, неравномерность распределения населения и квалифицированных врачей с их преимущественной концентрацией в крупных городах, разный социально-экономиче-

\* Контактное лицо: Раводин Роман Анатольевич  
тел.: 8-911-007-57-86

ский уровень развития регионов, а также нарушение преемственности в системе профессиональной подготовки молодых специалистов, наблюдающееся в последнее время, создают дополнительные трудности для реализации этой политики. В этих условиях наиболее перспективным направлением повышения качества и доступности медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля, отвечающим современным требованиям, является создание лечебно-диагностических и обучающих интеллектуальных систем поддержки принятия решений, а также развитие телемедицинских технологий.

Активная разработка и внедрение клинических интеллектуальных систем поддержки принятия решений в развитых странах связаны с осознанием проблемы врачебных ошибок. Стимулом к этому послужило резкое увеличение числа судебных исков к врачам по поводу причинения ими вреда здоровью пациентов. Только в Великобритании количество исков к врачам общей практики за 9 лет (с 1989 по 1998 гг.) выросло в 13 раз, количество гражданских исков и жалоб пациентов на качество оказания дерматовенерологической помощи в шести регионах Центрального Федерального округа Российской Федерации за 5 лет (с 1998 по 2002 гг.) увеличилось более чем в 14 раз [4]. По данным доклада Института медицины (1999 г.), в стационарах США ежегодно умирают от 44 до 98 тысяч пациентов из-за предотвратимых ошибок, допущенных медицинским персоналом, что превышает смертность от рака молочной железы или СПИДа. При этом ежегодные финансовые потери составляют порядка 39 млрд. долларов. Согласно пояснительной записке к проекту федерального закона «Об обязательном страховании гражданской ответственности медицинских организаций перед пациентами» (2010 г.), число обоснованных претензий по установлению дефекта оказания медицинской помощи в случае смерти пациента в Российской Федерации (РФ) может быть оценено в 150 тыс. случаев в год (500 тыс. случаев вместе с пожилым населением); по оценкам независимых экспертов, смерть пациентов в результате ошибочных действий медицинских работников в РФ наступает в 45-50 тыс. случаях ежегодно; потенциальное число претензий на признание инвалидности результатом дефекта оказания медицинской помощи может составить 170 тыс. случаев в год [5]. По данным 120 комиссионных и комплексных судебно-медицинских экспертиз, проведенных в Центральном Федеральном округе РФ (включая Москву), в 1999-2004 годах по определению судов в связи с гражданскими исками пациентов на профессиональные последствия при оказании дерматовенерологической помощи, 30% исков были обусловлены ошибками диагностики [6]. При детальном анализе 436 ошибочных умозаключений врачей-специалистов обнаружили, что при диагностике вторичного сифилиса дерматовенерологи допускали неверное толкование клинических проявлений в 96 случаях (22%), акушеры-гинекологи – в 157 случаях (36%),

хирурги – в 78 случаях (18%), отоларингологи – в 83 случаях (19%) и остальные специалисты – в 22 случаях (5%) [7].

Учитывая тот факт, что профессиональные ошибки медицинских работников во многом зависят от субъективных факторов (от уровня профессиональной подготовки, опыта работы и личных качеств), то одним из способов борьбы с ними на системном уровне является создание и широкое использование интеллектуальных систем поддержки принятия врачебных решений. В этом случае медицинские работники смогут получать консультативную помощь и не только повышать качество принимаемых решений, но и приобретать новые знания. Эти же обстоятельства диктуют необходимость более активного использования интеллектуальных систем и в обучении, поскольку они дают возможность визуализировать учебный материал в информационном окружении дисциплины, что обеспечивает наилучшее усвоение диагностических и лечебных решений.

В интеллектуальной системе должны быть предусмотрены разумные решения и логические рассуждения, осуществляемые с помощью специального программного средства, именуемого системой и основанного на знаниях специалистов в конкретной предметной области. При некотором упрощении, интеллектуальная система – это программная система, имитирующая на компьютере мышление человека в определенной области знаний. Искусственные интеллектуальные системы находят всё большее практическое применение в силу ряда преимуществ перед интеллектуальной деятельностью человека. К числу таких преимуществ можно отнести: невысокую стоимость (в сравнении со стоимостью работы высококлассного специалиста) при достаточно высоком уровне компетентности, беспристрастность, легкую воспроизводимость результатов (помехоустойчивость), алгоритмирование принятия решения и его обоснование (обучаемость), постоянно высокий профессиональный уровень (уровень знаний в интеллектуальной системе не снижается, в то время как специалисту постоянно необходимо «быть в форме») [8,9].

Область исследования интеллектуальных систем называют «инженерией знаний». Этот термин впервые ввел в 1982 году E. Feigenbaum, что означает «привнесение принципов и средств из области искусственного интеллекта в решение трудных прикладных проблем, требующих знаний экспертов». С современных позиций, инженерия знаний – это ветвь информатики, изучающая модели и методы извлечения, структурирования и формализации (представления) знаний для их обработки в интеллектуальных и информационных системах. К числу таких неформализованных проблем можно отнести следующие: 1) когда задачи не могут быть представлены в числовой форме; 2) исходные данные и знания о предметной области обладают неоднозначностью, неточностью и противоречивостью; 3) не существу-

ет однозначного алгоритмического решения задачи. Наиболее часто с такими проблемами приходится сталкиваться в медицине, что связано: 1) с обилием часто встречающихся заболеваний, но с атипичными симптомами; 2) наличием симптомов-миражей (которые связывают с определенной патологией, тогда как на самом деле они могут не иметь к ней никакого отношения) и болезней-хамелеонов (заболеваний, маскирующихся под другую патологию); 3) наличием редких заболеваний.

В то же время необходимо отметить, что интеллектуальную поддержку принятия врачебных решений в медицине используют уже давно и к ранним, традиционно применяемым способам такой поддержки, относят медицинские энциклопедии, справочники, монографии и другую медицинскую литературу. Однако отмечаемый за последнее время лавинообразный рост знаний по многим отраслям медицины, а также возникновение новых медицинских специальностей (иммунологии, аллергологии и ряда других) приводит к информационному коллапсу, справиться с которым рядовой практикующий врач с помощью традиционного подхода просто не в состоянии. Очевидно, что перевод справочной литературы в электронную форму (даже при условии своевременного обновления и пополнения данных) также не сможет полностью решить эту проблему. При складывающейся ситуации необходимы разработки интеллектуальных систем, способных оказать содействие доктору в интерпретации клинических и лабораторных данных и назначении адекватного лечения больного.

В клинической практике такие интеллектуальные системы называют консультативными, поскольку они содержат механизм обоснования предлагаемого решения, наиболее полно согласующегося с анализируемыми данными. Благодаря таким системам специалист (врач) получает интеллектуальную поддержку как процесса выдвижения начальной диагностической гипотезы, так и процесса обоснования или опровержения диагноза, то есть получает интеллектуальную поддержку решения прямой и обратной задач в медицине, поэтому такие системы именуют «системами поддержки принятия решений». Окончательное решение принимает врач, система не навязывает ему ни один из своих выводов, специалист может соглашаться и не соглашаться с предлагаемым заключением, но при этом он получает определенный перечень наиболее близких диагнозов (так называемый дифференциально-диагностический ряд), выдаваемых системой, что ускоряет процесс постановки окончательного диагноза и назначения адекватного лечения.

Интеллектуальные системы в медицине наиболее активно разрабатывают в течение последних десятилетий, хотя первые попытки в области ЭВМ-диагностики были предприняты ещё в 60-х годах 20 века. С 2002 года в различных регионах нашей страны с успехом используют клиническую информаци-

онную систему «ДОКА +», содержащую встроенные механизмы поддержки принятия решений врача. Ее применение привело к улучшению качества лечения, повышению безопасности пациентов и рационализации расходов на их лечение в стационаре [10]. В хирургии P.L. Liew, et al. [11] создали систему прогнозирования риска развития желчнокаменной болезни у людей с избыточной массой тела. P. Bassi, et al. [12] разработали экспертную систему для прогнозирования 5-летней выживаемости пациентов, перенесших радикальную цистэктомию по поводу рака мочевого пузыря, а Лукьянов И.В. [13] – экспертную систему по диагностике и лечению заболеваний предстательной железы. В рентгенологии F. Dohler, et al. [14] использовали интеллектуальную систему для диагностики гиппокампалярного склероза. В неврологии A.T. Tzallas, et al. [15] применили экспертную систему для прогнозирования эпилептических приступов на основе анализа электроэнцефалограмм, а А.Е. Семак и др. – экспертную систему для прогнозирования исходов [16]. Разработали также экспертную систему в стоматологии [17]. Однако в дерматовенерологии количество интеллектуальных систем невелико: создана экспертная система для диагностики раннего врожденного сифилиса у новорожденных [18]. Развивается подобного рода системы и в дерматогистопатологии: в 1998 году создана экспертная система «Гистодерм» для обучения и гистологической диагностики заболеваний кожи. Пакет компьютерных экспертных систем «Гистодерм» состоит из 9 программ, объединенных в пять разделов (справка, обучение, тренинг, диагностика, телемедицина). Система содержит теоретические сведения о 223 дерматозах, проиллюстрированных более чем 2500 цветными изображениями их гистологических симптомов и клинических проявлений.

В качестве критериев клинической эффективности таких интеллектуальных систем многие специалисты называют такие показатели, как уменьшение количества врачебных ошибок при диагностике заболеваний и назначении лечения. Они также отмечают повышение точности, оперативности и информативности диагностических исследований и, как результат, уменьшение числа обострений хронических заболеваний за определённый период времени, общее снижение заболеваемости, повышение степени соответствия лечения установленным стандартам [10, 12, 13]. Опыт применения экспертных систем в различных областях медицины позволяет позитивно оценивать перспективы их разработки и широкого использования в дерматовенерологии для решения широкого спектра лечебно-диагностических задач и обучения. В частности, такая система была бы полезна при диагностике глубоких микозов, встречающихся все чаще в последнее время, но, к сожалению, мало известных практическому дерматологу. Выдаваемые системой рекомендации по обследованию и лечению микозов, соответствующие действующим национальным стандартам, позволили бы оптимизировать

диагностику и лечение этих нозологий даже в самых отдалённых уголках нашей страны.

Экспертные системы, аккумулируя в себе опыт не одного поколения врачей, позволяют качественно решать весь спектр лечебно-диагностических задач, стоящих перед современным врачом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Распоряжение* Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1662-р.
2. *Кубанова, А.А. и др.* Современные информационные технологии в деятельности специализированных дерматовенерологических учреждений // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2009. – № 6. – С. 4-15.
3. *Послание* Президента Российской Федерации Федеральному Собранию Российской Федерации от 12 ноября 2009 г.
4. *Пашинян А.Г.* Анализ профессиональных ошибок и дефектов оказания дерматовенерологической помощи // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – №4. – С. 24-26.
5. *Проект* Федерального закона «Об обязательном страховании гражданской ответственности медицинских организаций перед пациентами» от 2 сентября 2010 г.
6. *Пашинян А.Г., Елистратова И.В., Арутюнян Г.Б.* Экспертиза врачебных ошибок в дерматовенерологии // Вестн. дерматол. и венерол. – 2007. – № 4. – С. 23-25.
7. *Попов В.Е.* Организационные технологии и системный анализ управления самостоятельной подготовкой студентов (на примере кадровой оптимизации в дерматовенерологии): Автореф. дис...д-ра мед. наук. – М., 2006. – 38 с.
8. *Гаврилова Т.А., Муромцев Д.И.* Интеллектуальные технологии в менеджменте: инструменты и системы. – СПб.: Высшая школа менеджмента, 2007. – 488 с.
9. *Андрейчиков А.В., Андрейчикова О.Н.* Интеллектуальные информационные системы. – М.: Финансы и статистика, 2006. – 424 с.
10. *ИТ – сообщество* должно осознать, что работа врача – не «business process», а «brain process» // Врач и информ. технологии. – 2007. – №6. – С. 4-11.
11. *Liew P.L., et al.* Comparison of artificial neural networks with logistic regression in prediction of gallbladder disease among obese patients // Dig. Liver dis. – 2007. – Vol. 39, № 4. – P. 356-362.
12. *Bassi P., et al.* Prognostic accuracy of an artificial neural network in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparison with logistic regression analysis // BJU Int. – 2007. – Vol. 99, № 5. – P. 1007-1012.
13. *Лукьянов И.В.* Экспертная система диагностики и выбора тактики лечения у больных с ДППЖ: Автореф. дис...канд. мед. наук. – М., 2001. – 19 с.
14. *Dohler F., et al.* A cellular neural network based method for classification of magnetic resonance images: towards an automated detection of hippocampal sclerosis // J. Neurosc. Methods. – 2008. – Vol. 170, № 2. – P. 324-331.
15. *Tzallas A.T., et al.* Automatic seizure detection based on time-frequency analysis and artificial neural networks // Comput. Intell. Neurosc. – 2007. – Vol. 2007. – P. 80510.
16. *Семак А.Е. и соавт.* Прогнозирование инсультов с помощью экспертной системы // Инсульт. – 2006. – № 17. – С. 37-41.
17. *Щипский А.В., Афанасьев В.В., Зубкова Ю.А.* Информатизация здравоохранения. Оригинальный опыт создания интеллектуальной экспертной системы // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 42-45.
18. *Фадеев С.В., Россиев Д.В., Цхай В.Б.* Использование экспертной системы, созданной на базе искусственных нейросетей, для вероятностного прогнозирования раннего врожденного сифилиса у новорожденных // Сиб. мед. обозрение. – 2009. – № 1. – С. 17-22.

Поступила в редакцию журнала 10.04.2012

Рецензент: Ю.В. Борзова



# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

<sup>1</sup>Фролова Е.В. (зав. лаб.)\*, <sup>2</sup>Шадривова О.В. (аспирант), <sup>1</sup>Филиппова Л.В. (н.с.), <sup>1</sup>Учеваткина А.Е. (ст.н.с.), <sup>3</sup>Волкова А.Г. (пульмонолог), <sup>3</sup>Попова М.О. (гематолог), <sup>3</sup>Зубаровская Л.С. (зав.отд.), <sup>4</sup>Зюзгин И.С. (зав. отд.), <sup>4</sup>Ружинская О.С. (врач-гематолог), <sup>1</sup>Борзова Ю.В. (зав. клиникой), <sup>2</sup>Хостелиди С.Н. (ассистент кафедры), <sup>1</sup>Богомолова Т.С. (зав. лаб.), <sup>1</sup>Васильева Н.В. (директор), <sup>2</sup>Климко Н.Н. (зав. кафедрой), <sup>3</sup>Афанасьев Б.В. (директор)

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова:

<sup>1</sup>НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и <sup>2</sup>кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии; <sup>3</sup>Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П.Павлова; <sup>4</sup>Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2012

*Инвазивный аспергиллез – тяжелая оппортунистическая инфекция, возникающая преимущественно у иммунокомпромированных больных и характеризующаяся высокой летальностью. Нами изучены иммунологические особенности у 16 гематологических пациентов с инвазивным аспергиллезом после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Установлено, что у данной группы пациентов инвазивный аспергиллез развился на фоне выраженного нарушения основных звеньев иммунной защиты.*

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), антифунгальная терапия, гемобластоз, иммунный ответ, инвазивный аспергиллез

# IMMUNOLOGICAL FEATURES OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN HEMATOLOGICAL PATIENTS AFTER HEMOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION

Frolova E.V. (head of the laboratory)<sup>1</sup>, Shadrivova O.V. (postgraduate student)<sup>2</sup>, Filippova L.V. (scientific collaborator)<sup>1</sup>, Uchevatkina A.E.<sup>1</sup> (senior scientific collaborator), Volkova A.G. (pulmonologist)<sup>3</sup>, Popova M.O. (hematologist)<sup>3</sup>, Zubarovskaya L.S.<sup>3</sup> (head of the department), Zюзgin I.S. (head of the department)<sup>4</sup>, Ruzhinskaya O.S. (hematologist)<sup>4</sup>, Borzova Y.V. (head of the clinic)<sup>1</sup>, Khostelidi S.N. (assistant lecturer of the chair)<sup>2</sup>, Bogomolova T.S. (head of the laboratory)<sup>1</sup>, Vasilyeva N.V. (director)<sup>1</sup>, Klimko N.N. (head of the chair)<sup>2</sup>, Afanasyev B.V. (director)<sup>3</sup>

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: <sup>1</sup>Kashkin Research Institute of Medical Mycology and <sup>2</sup>Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology; <sup>3</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation I.P.Pavlov State Medical University; <sup>3</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2012

*The invasive aspergillosis is severe opportunistic infection which occurs mainly in immunocompromised patients and is characterized with high mortality. We studied the immunological features at the 16 hematological patients with invasive aspergillosis after hematopoietic stem cells transplantation. Invasive aspergillosis has been developed in these patients among pronounced changes of the major parts of the immune defense.*

**Key words:** allo-HSCT, antifungal therapy, immune response, invasive aspergillosis, hematological malignancies

## ВВЕДЕНИЕ

Инвазивный аспергиллез (ИА) является одной из основных причин летальности у пациентов со злокачественными новообразованиями системы крови. Летальность при различных клинических вариантах ИА варьирует от 36 до 90% [1]. Среди больных ИА в Санкт-Петербурге пациенты с гемобластомами составляют 86-90% [2]. Увеличение частоты развития ИА у гематологических больных в последние годы связано как с совершенствованием методов диагностики, так и с применением новых высокотехнологичных методов лечения, в том числе – аллогенной

\* Контактное лицо: Фролова Екатерина Васильевна  
Тел.: (812) 303-51-40

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У этих пациентов ИА возникает в 5–26% случаев [3]. Частота ИА у реципиентов алло-ТГСК от HLA-идентичного донора составляет 5-8%; от неродственного донора – 10–25%, при аутологичной ТГСК – 0,5–2% [4].

Известно, что у гематологических больных развитие ИА предшествуют иммунодефицитные состояния, возникновению которых способствует цитостатическая или иммуносупрессивная терапия. К ним относят дефекты фагоцитарной функции макрофагов, стероид-индуцированное подавление киллерной активности макрофагов и нейтропению, вызванную высокодозной цитостатической химиотерапией [5]. Кроме того, риск развития ИА у реципиентов ТГСК связан с типом донора, наличием реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и, в меньшей степени, – с нейтропенией [6]. Клинические формы ИА, тяжесть течения заболевания и эффективность антимикотической терапии зависят не только от особенностей течения фонового заболевания, но и от состояния иммунной системы больного, врожденной или приобретенной резистентности против микотической инфекции [7].

Оценка основных иммунологических изменений у больных ИА после алло-ТГСК может в дальнейшем иметь диагностическое и прогностическое значение, помочь в разработке новых стратегий лечения [8]. Вместе с тем, иммунологические особенности ИА у гематологических пациентов после алло-ТГСК изучены недостаточно.

**Цель исследования** – оценить иммунологические особенности ИА у гематологических больных после алло-ТГСК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 16 гематологических пациентов (медиана возраста – 28 лет) – 10 мужчин и 6 женщин, у которых ИА развился после алло-ТГСК. В период, предшествующий возникновению ИА, у 94% больных более 10-ти дней отмечали нейтропению, у 62% – лимфоцитопению. На момент постановки диагноза ИА у 43% пациентов была зафиксирована сопутствующая бактериальная инфекция и у 18% – цитомегаловирусная инфекция. Из клинических проявлений у большинства больных (87%) отмечали лихорадку, рефрактерную к антибиотикам широкого спектра действия. Кровохарканье наблюдали в 18% случаев. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию (такролимус, циклофосфан, метотрексат, препараты микофеноловой кислоты) для профилактики или лечения РТПХ.

Всем больным выполняли фибробронхоскопию (ФБС) с взятием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Лабораторная диагностика ИА включала микроскопическое и культуральное исследования. Образцы биосубстратов (мокрота, БАЛ) вносили в просветляющую жидкость (10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина) с добавлением флуоресциру-

ющего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом ~45°. Для определения галактоманна в сыворотке крови и БАЛ использовали двойной иммуноферментный метод (EIA), зарегистрированный в Европе, «Platelia Aspergillus». Наличие галактоманна оценивали спектрофотометрически путем сравнения оптической плотности исследуемого материала и контрольного образца, содержащего 1 нг/мл галактоманна. Диагностически значимым считали индекс выше «0,5» в сыворотке крови и выше «1,0» – в БАЛ.

Проводили компьютерную томографию легких в режиме высокого разрешения, магнитно-резонансную томографию.

Для постановки диагноза ИА использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG, 2005 [9], 2008 [10]).

Иммунологическое исследование выполняли гематологическим пациентам алло-ТГСК через 2-4 недели от постановки диагноза ИА (медиана дней – 24). Период времени после алло-ТГСК до момента обследования составлял от 27 до 300 дней (медиана дней – 105). Группа сравнения состояла из 20 практически здоровых людей (медиана возраста – 29 лет). Состояние иммунореактивности оценивали по показателям клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, а также факторов врожденной резистентности организма. Абсолютной лимфоцитопенией считали снижение абсолютного количества лимфоцитов крови менее  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , значимой нейтропенией – снижение абсолютного количества нейтрофилов крови  $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител «ДАКО». Кислородзависимую бактерицидность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте, фагоцитарную и киллерную активности – с использованием референтного штамма *Candida albicans*. Продукцию интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) определяли в супернатантах клеток крови после 24-часовой индукции ФГА с применением коммерческих иммуноферментных тест-систем («Цитокин», «Вектор-Бест»). Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови оценивали нефелометрическим методом на анализаторе белков «Turbox plus». Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 6.0) с использованием непараметрической статистики – критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех включенных в исследование пациентов диагностировали «вероятный» ИА на основании

Таблица 1.

критериев EORTC/MSG, 2008.

При анализе фоновых заболеваний выявили, что острым лейкозом страдало более половины обследованных лиц (63%), среди них преобладали больные острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) – 38%. Пациенты с острым лимфобластным лейкозом составили 25%. Хронический лейкоз, включая хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), диагностировали в 19% случаев. Несколько реже среди фоновых заболеваний наблюдали лимфому (12%) и миелодиспластический синдром (6%) (Рис. 1).

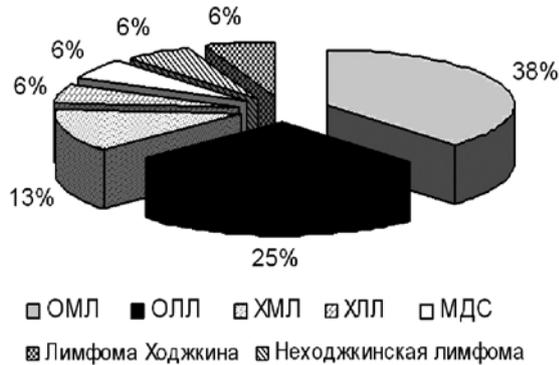


Рис. 1. Фоновые заболевания гематологических пациентов с инвазивным аспергиллезом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Всем обследованным проводили алло-ТГСК: неродственную (алло-ТГСК/неродств) – в 56%, случаев, родственную (алло-ТГСК/родств) – в 31% и, реже, гаплоидентичную трансплантацию (гапло-ТГСК) – в 13% (Рис. 2).

Несмотря на то, что всем реципиентам ТГСК проводили иммуносупрессивную терапию, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) наблюдали у большинства больных (94%).

Все пациенты получали антимикотическую терапию. Общая выживаемость в течение 3-х месяцев составила 81%, в течение 6-ти месяцев – 62%.

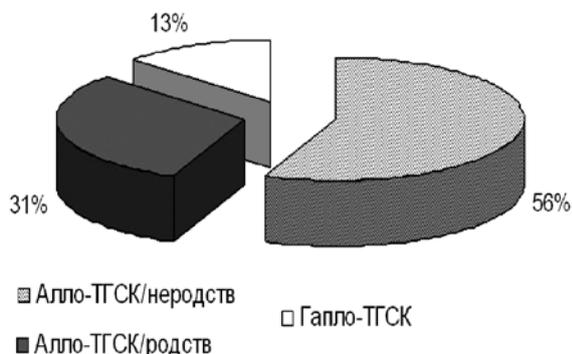


Рис. 2. Вид аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса исследуемой группы больных и лиц контрольной группы представлена в таблицах 1 и 2.

Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов

Показатели	Пациенты после алло-ТГСК (n=16)	Контрольная группа (n=20)	p*
	Медиана (25%÷75%)	Медиана (25%÷75%)	
Возраст (лет)	28 (16,0÷43,0)	29 (24,0÷34,0)	0,485
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	4,70 (4,10÷6,30)	5,90 (5,25÷6,45)	0,130
Лимфоциты (%)	24,5 (7,2÷40,5)	38,0 (34,5÷40,0)	0,074
Лимфоциты абс. (x10 <sup>9</sup> /л)	1,44 (0,34÷2,42)	2,16 (2,02÷2,29)	0,056
Нейтрофилы (%)	65,54 (0,0÷87,3)	51,0 (48,0÷53,5)	0,435
Нейтрофилы абс. (x10 <sup>9</sup> /л)	2,20 (1,88÷3,80)	3,06 (2,70÷3,37)	0,317
CD3+ (%)	78,0 (59,0÷86,0)	67,5 (64,5÷69,5)	0,374
CD3+ абс. (x10 <sup>9</sup> /л)	1,167 (0,437÷2,028)	1,443 (1,323÷1,611)	0,098
CD4+ (%)	27,0 (23,0÷31,0)	41,0 (39,0÷42,5)	<b>0,003</b>
CD4+ абс. (x10 <sup>9</sup> /л)	0,464 (0,246÷0,552)	0,868 (0,735÷0,956)	<b>0,000</b>
CD8+ (%)	49,0 (33,0÷59,0)	28,0 (26,0÷29,0)	<b>0,000</b>
CD8+ абс. (x10 <sup>9</sup> /л)	0,833 (0,300÷1,562)	0,588 (0,532÷0,629)	0,591
CD20 (%)	10,0 (2,0÷21,0)	15,0 (14,5÷17,0)	<b>0,049</b>
CD20+ абс. (x10 <sup>9</sup> /л)	0,163 (0,025÷0,287)	0,325 (0,287÷0,357)	<b>0,005</b>
CD25+ (%)	9,5 (8,0÷11,0)	13,0 (12,0÷14,0)	<b>0,002</b>
CD25+ абс. (x10 <sup>9</sup> /л)	0,161 (0,132÷0,260)	0,276 (0,237÷0,314)	<b>0,020</b>
CD16+ (%)	10,0 (9,0÷14,0)	11,0 (10,0÷12,0)	0,950
CD16+ абс. (x10 <sup>9</sup> /л)	0,15 (0,091÷0,298)	0,220 (0,206÷0,257)	0,215
ИРИ (CD4+/CD8+)	0,50 (0,30÷1,10)	1,49 (1,36÷1,67)	<b>0,000</b>

Примечание. Представлены медианные значения с интерквартильным размахом (25%÷75%), \*-достоверность различий с контрольной группой (p<0,05)

Количество лейкоцитов и нейтрофилов у гематологических больных на ранней стадии развития ИА не отличалось от показателей в контрольной группе, однако обнаружили снижение относительного и абсолютного числа лимфоцитов у 38% и 44% пациентов соответственно. Изменение способности предшественников лимфоцитов к дифференцировке в различные субпопуляции привело к достоверному снижению относительного и абсолютного числа Т-хелперов (CD4+) и повышению относительного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) у больных ИА по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1). Это подтверждено достоверными различиями в значениях иммунорегуляторных индексов между двумя группами. Также наблюдали снижение количества лимфоцитов с активационными маркерами – рецепторами к ИЛ-2 (CD25+) у больных ИА.

При анализе гуморального иммунного ответа выявили достоверное снижение количества

В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) (табл.1) и уровней иммуноглобулинов всех исследованных классов (табл.2). Снижение содержания IgG и IgM установлено у 63%, IgA – у 38% больных ИА.

Таблица 2.

**Показатели функциональной активности  
нейтрофилов и лимфоцитов**

Показатели	Пациенты после алло-ТГСК (n=16)	Контрольная группа (n=20)	p*
	Медиана (25%÷75%)	Медиана (25%÷75%)	
НСТ сп. (%)	32,00 (18,00÷69,00)	22,50 (20,00÷29,50)	0,245
НСТ акт (%)	63,00 (45,00÷77,00)	56,50 (51,00÷60,50)	0,926
ФИ (%)	75,00 (70,00÷83,00)	68,50 (66,00÷73,50)	0,150
КК (%)	13,00 (10,00÷19,00)	25,00 (23,50÷28,50)	<b>0,001</b>
IgA (г/л)	0,46 (0,32÷1,06)	1,78 (1,78÷1,84)	<b>0,001</b>
IgM (г/л)	0,64 (0,29÷0,99)	1,16 (1,06÷1,17)	<b>0,000</b>
IgG (г/л)	5,74 (3,68÷12,38)	13,50 (12,95÷14,83)	<b>0,000</b>
ИФН-γ инд. (пг/л)	509,5 (66,5÷1160,0)	749,0 (544,0÷1258,0)	0,126
ИЛ-10 (пг/л)	23,0 (0,0÷79,0)	333,0 (302,0÷411,0)	<b>0,000</b>

*Примечание.* Представлены медианные значения с интерквартильным размахом (25%÷75%),

\*-достоверность различий с контрольной группой (p<0,05)

При оценке функциональной активности лимфоидного звена иммунной системы у больных ИА не было достоверных различий в способности клеток крови к продукции ИФН-γ, по сравнению с показателями в контрольной группе, но отмечали достоверное снижение выработки ИЛ-10.

При изучении функционального состояния нейтрофильного звена системы фагоцитирующих клеток показано достоверное снижение киллерной активности нейтрофилов при усилении продукции кислородзависимых микробоцидных радикалов у 54% больных ИА.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что врожденные и адаптивные иммунные механизмы необходимы для защиты организма от инфекции, и оптимальный иммунный ответ определяется балансом между эффекторными и регуляторными звеньями иммунной системы [11]. Т-хелперы 1-го типа продуцируют ИФН-γ, стимулирующий антифунгальную активность фагоцитов, а Т-регуляторные клетки (Трег) вырабатывают ИЛ-10, который является мощным иммуносупрессивным цитокином, снижающим фагоцитоз, секрецию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, и защитную функцию клеточно-опосредованного им-

мунитета. Однако считают, что в процессе развития иммунного ответа на внедрение инфекционных патогенов и в процессе развития РТПХ, повышение активности Трег клеток способствует разрешению воспалительного ответа, предотвращая чрезмерную активацию клеточного иммунного ответа, то есть возникает состояние толерантности [12]. Установлено, что у больных после алло-ТГСК участие в иммунном ответе на трансплантационные антигены и, как следствие, в отторжении трансплантата, принимают как эффекторные Т-лимфоциты, так и клетки врожденной иммунной системы [13]. Следовательно, необходимо было изучить особенности состояния всех звеньев иммунной системы у гематологических больных ИА после алло-ТГСК.

Впервые в отечественной литературе мы представляем результаты исследования иммунологических особенностей ИА у гематологических больных после алло-ТГСК. Нами выявлены иммунологические признаки развития РТПХ, которую, по клиническим данным, установили у 94% больных, включенных в исследование. Эти признаки сопровождались усилением дифференцировки Т-лимфоцитов в цитотоксическую субпопуляцию у 91% пациентов. При этом уровни продукции ИФН-γ колебались в широком диапазоне на фоне низкой выработки ИЛ-10 у 90% больных, что отражает низкую активность Т-регулирующих лимфоцитов. Таким образом, снижение числа CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, возможно, происходит именно за счет уменьшения числа Т-регулирующих клеток, которые, наряду с Т-хелперами 1-го типа, несут этот поверхностный маркер. Также установлены признаки эндогенного раздражения нейтрофилов – повышение продукции кислородзависимых микробоцидных радикалов при снижении их киллерной активности. Вероятно, это происходит за счет истощения кислороднезависимых факторов микробоцидности. Выявили снижение показателей гуморального иммунного ответа – снижение синтеза иммуноглобулинов классов А, М и G. Это согласуется с данными, полученными при моделировании экспериментальных грибковых инфекций. Показано, что защитные механизмы иммунного ответа приводятся в действие посредством тонкого равновесия между различными эффекторными клетками, обеспечивающими противогрибковую резистентность, и клетками, ограничивающими последствия, связанные с чрезмерной воспалительной реакцией. Низкий уровень РТПХ коррелировал с резистентностью макроорганизма к инфекции, что было обусловлено восстановлением уровня Т-лимфоцитов и повышением продукции ИЛ-10, вырабатываемого Трег после аллогенной трансплантации ГСК [14]. В работах, посвященных клиническим исследованиям, авторами показано, что для пациентов с ИА после алло-ТГСК, не имеющих нейтропении, характерна ассоциация хронического воспаления с персистирующей инфекцией [15].

## ВЫВОДЫ

1. ИА развивается у гематологических пациентов после алло-ТГСК на фоне выраженного нарушения основных механизмов иммунного ответа.

2. Установили достоверное снижение относительного и абсолютного числа Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и выраженное усиление дифференцировки Т-лимфоцитов в цитотоксическую субпопуляцию (CD8<sup>+</sup>) на фоне низкой продукции ИЛ-10.

3. Наблюдали снижение количества лимфоцитов с активационными маркерами – рецепторами к ИЛ-2 (CD25<sup>+</sup>) у больных ИА.

4. Обнаружили изменения показателей гуморального иммунного ответа – снижение числа В-лимфоцитов и уровней IgG, IgM и IgA.

5. Выявили снижение функциональной активности нейтрофилов – угнетение их киллерной способности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Lopes da Silva R., Ribeiro P., Abreu N., et al.* Early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients. Comparison between serum galactomannan and polymerase chain reaction // *Clin. Med. Insights: Oncology.* – 2010. – №4. – P. 81-88.
2. *Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В.* Внутрибольничный инвазивный аспергиллез у онкогематологических больных // *Клиническая онкогематология.* – 2011. – Т.4, №3. – С. 228-234.
3. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. – М., 2008. – 204 с.
4. *Cordonnier C., Ribaud P., Herbrecht R.* Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: A 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 955.
5. *Hebart H., Bollinger C., Fisch P., et al.* Analysis of T-cell responses to *Aspergillus fumigatus* antigens in healthy individuals and patients with hematologic malignancies // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, №13. – P. 4521-4528.
6. *Marr K.A., Carter R.A., Boeckh M., et al.* Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, №13. – P. 4358-4366.
7. *Romani L.* Dendritic cells in Aspergillus infection and allergy // *Aspergillus fumigatus and aspergillosis* – Washington DC: ASM Press, 2009.
8. *Baddley J.W., Andes D.R., Marr K.A., et al.* Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, №12. – P.1559-1567.
9. *Елинов Н.П.* Некоторые дефиниции, или определения в медицинской микологии // *Проблемы медицинской микологии.* – 2007. – Т.9, №4. – С. 12-18.
10. *De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, №12. – P. 1813-21.
11. *Carvalho A., Cunha C., Bozza S., et al.* Immunity and tolerance to fungi in hematopoietic transplantation: principles and perspectives // *Front. Immunol.* – 2012. – doi: [10.3389/fimmu.2012.00156](https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00156).
12. *Carvalho A., Cunha C., Carotti A., et al.* Polymorphisms in Toll-like receptor genes and susceptibility to infections in allogeneic stem cell transplantation // *Exp. Hematol.* – 2009. – Vol. 37, №9. – P. 1022-1029.
13. *Larosa D.F., Rahman A.H., Turka L.A.* The innate immune system in allograft rejection and tolerance // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 7503-7509.
14. *Bozza S., Romani L.* A dendritic cell vaccine against invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic transplantation // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 3807-3814.
15. *Ortega M., Rovira M., Filella X., et al.* Prospective evaluation of procalcitonin in adults with non-neutropenic fever after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 2006. – Vol.37. – P. 499-502.

Поступила в редакцию журнала 19.09.2012

Рецензент: А.К. Мирзабалаева



# ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

<sup>1</sup>Симбарская М.Л. (зав.отд.), <sup>2</sup>Долго-Сабурова Ю.В. (врач-гинеколог)\*, <sup>3</sup>Мирзабалаева А.К. (профессор кафедры), <sup>3</sup>Шабашова Н.В. (профессор кафедры), Учеваткина А.Е. (с.н.с.)

<sup>1</sup>городской центр «Мать и дитя Санкт-Петербурга»;  
<sup>2</sup>микологическая клиника НИИ медицинской микологии имени П.Н.Кашкина и <sup>3</sup>кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2012

*В статье представлены данные обследования 103 женщин с рецидивирующими инфекциями нижнего отдела гениталий. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (РКВВ) выявили у 52% больных, бактериальный вагиноз (БВ) – у 31%, сочетание этих заболеваний (РКВВ+БВ) – у 17%. Сопутствующую генитальную патологию обнаружили у 82% больных РКВВ, 80% больных БВ и 61% пациенток с сочетанной патологией (РКВВ+БВ). Факторы местного иммунитета наблюдали в форме повышения продукции интерлейкина-1 у больных РКВВ, БВ и при сочетании БВ и РКВВ, а также отсутствие значимого повышения уровня противовоспалительных цитокинов. Интравагинальное применение линимента циклоферона (в сочетании с антифунгальной терапией рецидива РКВВ) достоверно увеличивает продолжительность ремиссии по сравнению с этиотропной монотерапией.*

**Ключевые слова:** иммуномодулирующая терапия, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, цитокины

## IMMUNOMODULATING THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF RECURRENT CANDIDA-VULVOVAGINITIS

<sup>1</sup>Simbarskaya M.L. (head of the department),  
<sup>2</sup>Dolgo-Saburova Yu.V. (gynecologist),  
<sup>3</sup>Mirzabalaeva A.K. (professor of the chair),  
<sup>3</sup>Shabashova N.V. (professor of the chair),  
Uchevatkina A.E. (senior scientific collaborator)

<sup>1</sup>City center «Mother and the child of St. Petersburg»;  
<sup>2</sup>Mycological Clinic of Kashkin Research Institute of Medical Mycology and <sup>3</sup>Chair of clinical mycology, allergology and immunology of North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

\* Контактное лицо: Долго-Сабурова Юлия Владимировна  
Тел.: (812) 303-51-40

© Collective of authors, 2012

*Data about inspections of 103 women with recurrent infections of lower section of genitals have been presented in the article. Recurrent Candida-vulvovaginitis (RCV) was revealed at 52% of patients, bacterial vaginosis (BV) - at 31%, combination of these diseases (RCV+BV) - at 17%. Accompanying genital pathology was found at 82% of patients with RCV, at 80% of patients with BV and at 61% of patients with mixt pathology (RCV+BV). The local vaginal immunity factors the increase of interleukin-1 production at patients with RCV, BV and combination of BV and RCV, and also absence of significant increase of level anti-inflammatory cytokins have been revealed. Intravaginal application of cycloferon liniment in a combination with antifungal therapy of RCV relapse authentically increased duration of remission in comparison with etiotropic monotherapy.*

**Key words:** cytokins, immunomodulating therapy, recurrent Candida-vulvovaginitis

Проблема эффективного лечения рецидивирующих инфекций нижнего отдела полового тракта женщин по-прежнему остается одной из актуальных. Несмотря на большое количество антимикробных препаратов, частота хронических воспалительных заболеваний гениталий не уменьшается. Кандидоз гениталий выявляют у 15-75% женщин репродуктивного возраста, бактериальный вагиноз – у 30-80%, [1-5].

Успешно внедрены в практику схемы поддерживающей антимикотической терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита (РКВВ), предложены варианты противорецидивного этиотропного лечения бактериального вагиноза (БВ) [6-11]. Однако после длительного шести-, а, в некоторых случаях, и двенадцатимесячного лечения кандидоза, полного выздоровления достигнуть не удастся. Например, длительность ремиссии при РКВВ после шестимесячной противорецидивной терапии, в среднем, составляет около 10 месяцев [5, 6, 12–14]. Частота рецидивов БВ достигает 15–30% на протяжении 3 месяцев после лечения. Через 6 месяцев у 52% женщин отмечали рецидивы БВ, по крайней мере, 1 раз и к концу года – не менее 2–4 раз [2,15].

В ходе последних исследований патогенеза рецидивирующих инфекционных процессов (РКВВ, БВ), показано, что основной причиной их формирования являются врожденные дефекты местного иммунитета слизистой оболочки влагалища [16,17]. Основную роль в формировании хронического течения инфекционного процесса отводят дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Концентрация γ-интерферона (ИФН-γ) является значимым показателем состояния местного иммунитета и может быть рассмотрена в качестве критерия для назначения иммуномодулирующих препаратов при лечении рецидивирующих генитальных инфекций [18].

**Цель исследования** – оценить возможности иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ медицинской микологии НИИ им. П.Н. Кашкина и клинике имени Н.И. Пирогова с 2006 по 2012 годы проведено проспективное клиническое

сравнительное исследование. Обследовано 532 женщины в возрасте от 18 до 45 лет с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями нижнего отдела полового тракта.

Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз кандидозного вульвовагинита и/или бактериального вагиноза, наличие не менее четырех рецидивов заболевания в течение года, предшествующего исследованию.

Критериями исключения считали наличие у пациенток инфекций, передаваемых половым путем, неспецифических вульвовагинитов, беременность, лактацию, прием антибактериальных препаратов в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию.

В основную группу вошли 103 женщины в возрасте от 18 до 43 лет, страдающие рецидивирующими инфекциями (РИ) нижнего отдела полового тракта. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин в возрасте от 18 до 39 лет. В зависимости от этиологии процесса, пациентки с РИ были распределены на три группы: I группа – 53 больных РКВВ, II группа – 32 больных БВ, III группа – 18 больных с сочетанным инфекционным процессом (РКВВ и БВ). В дальнейшем статистический анализ проводили с учетом этиологии инфекционного процесса.

Обследование включало клинические, лабораторные (микологические, бактериологические, цитоморфологические, биохимические, иммунологические) и инструментальные (рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические и др.) методы. Наличие кандидоза подтверждали на основании выявления почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия *Candida spp.* в мазках из слизистых оболочек вульвы, влагалища, экзо- и эндоцервикса, окрашенных по Граму. В микологическое исследование входили выделение культуры *Candida spp.* из патологического материала и видовая идентификация возбудителя.

Диагноз БВ подтверждали, основываясь на стандартных критериях Амсела: патологический характер вагинальных выделений; рН вагинального отделяемого более 4,5; положительный аминный тест («рыбный» запах при смешивании влагалищного отделяемого с 10% КОН); выявление «ключевых» клеток (зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них микроорганизмами (гарднереллой, мобилункусом, грамположительными кокками)) при микроскопическом исследовании нативных и/или окрашенных по Граму мазков из слизистой оболочки влагалища. Диагноз БВ считали подтвержденным при наличии трех из четырех вышеописанных критериев [10,15].

Для оценки состава вагинальной микрофлоры проводили бактериологическое исследование отделяемого, взятого из слизистой оболочки влагалища (задне-боковой свод). Для выявления возбудителей ИППП применяли бактериологические (с использованием питательных сред и культуры клеток), иммунологические (с использованием стандартных на-

боров моно- и поликлональных антител) и молекулярно-биологические методы (полимеразная цепная реакция, ПЦР). Всех больных обследовали на ВИЧ-инфекцию, сифилис (реакция микроагглютинации с кардиолипидным антигеном, реакция Вассермана), гонорею (микроскопия мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе и по Граму, посева). Пациенты с ИППП были исключены из исследования.

Для оценки местного иммунитета материалом для исследования был выбран вагинальный секрет. Вагинальные смывы (ВС) собирали после орошения влагалища 5 мл стерильного физиологического раствора. После центрифугирования лаважа при 1000 об/мин. в течение 5 минут отделяли надосадочную жидкость. В собранных биосубстратах методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни провоспалительных (интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-8,  $\alpha$ -интерферон (ИФН- $\alpha$ )) и противовоспалительных (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста (ТФР- $\beta$ ), ИФН- $\gamma$ ) цитокинов, а также лейкоцитарной эластазы, компонента комплемента C5a (хемоаттрактант).

Для статистического анализа полученных результатов была создана компьютерная база данных в пакете Microsoft Office Excel 2007. Для количественных показателей приведены медианы, средние и стандартные ошибки средних, для качественных и порядковых показателей – частоты значений. Для сравнения использовали непараметрические критерии: тест Краскала-Уоллиса и тест Манна-Уитни. Для остальных показателей применяли точный критерий Фишера для сравнений между всеми группами и для попарных сравнений. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования 532 женщин с хронической генитальной инфекцией установлено, что у 103 (19%) из них заболевание носило рецидивирующий характер. У 53 (52%) пациенток диагностировали РКВВ, у 32 (31%) – БВ, у 18 (17%) – сочетание РКВВ и БВ.

При сравнительном анализе у пациенток с генитальными инфекциями и в контрольной группе каких-либо возрастных особенностей не выявили (табл. 1).

Таблица 1.

**Средний возраст и медиана возраста обследованных больных (n=103)**

Группы обследованных женщин	Возраст (годы)	
	M $\pm$ m	Медиана
РКВВ (n=53)	26,45 $\pm$ 0,66	26,00
БВ (n=32)	27,45 $\pm$ 1,14	27,00
Сочетание РКВВ и БВ (n=18)	26,22 $\pm$ 2,17	25,00
Контрольная группа (n=30)	28,82 $\pm$ 0,88	27,00

\* $p < 0,05$

Длительность заболеваний у больных с РИ составила от 4 до 96 месяцев (в среднем,  $28 \pm 7,2$  мес.), частота рецидивов – от 4 до 12 эпизодов в течение года (в среднем,  $8,6 \pm 1,8$ ). Ежемесячные обострения отмечали у 48 (47%) пациенток, рецидивы примерно раз в два месяца – у 37 (36%), четыре обострения в год – у 18 (17%). При анализе длительности заболевания показано, что 63 (62%) женщины болели менее двух лет, 29 (28%) – от двух до пяти лет, 11 (10%) – более пяти лет. Достоверных отличий по частоте рецидивов и длительности заболевания в группах сравнения не выявили.

Таким образом, основной контингент пациенток – женщины в возрасте до 30 лет, с длительностью заболевания не более пяти лет, частотой рецидивов – от 6 до 12 в год. У трети обследованных больных обнаружили различные нарушения менструального цикла (НМЦ), в том числе наиболее часто – опсоменорею (нарушение менструального цикла в виде увеличения его продолжительности до 35 и более дней). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

#### Особенности менструальной функции обследованных больных (n=103)

Характеристика менструальной функции	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ + БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
нормоменорея	57	66	56	67
опсоменорея	36*	0	22*	25
гипоменорея	2	0	0	1
гиперменорея	17	13	10	13
альгодисменорея	21	28	22	15
предменструальный синдром	23	34	28	27

\*p&lt;0,05

У женщин с РКВВ, в том числе в сочетании с БВ, чаще наблюдали НМЦ в виде опсоменореи по сравнению с больными БВ. Эта форма НМЦ может быть связана с выпадением функции «желтого» тела при ановуляции или недостаточностью лютеиновой фазы при двухфазном менструальном цикле. Вероятно, относительная или абсолютная прогестероновая недостаточность и гиперэстрогения способствуют адгезии *Candida* spp. к вагинальным эпителиоцитам [1,12,18,19].

Особенности сексуальной и репродуктивной функции обследованных пациенток представлены в таблице 3.

Таблица 3.

#### Особенности сексуальной и репродуктивной функции обследованных больных (n=103)

Показатели половой и репродуктивной активности	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
Половая жизнь				
постоянный партнер	89	95	78	79
промискуитет	0	0	22*	0
отсутствует	11	5	0*	21
Беременности в анамнезе				
нет	83*	91*	56	57
1 роды	11*	6*	22	36
2 родов	6	3	22	7
аборты	25	28	33	41

\*p&lt;0,05

В целом, не выявили существенных особенностей полового и репродуктивного поведения у обследованных пациенток, хотя обратим внимание на то, что больные ХРКГ и БВ рожали реже, чем пациентки контрольной группы. Возможно, наличие инфекций и проблемы в интимной жизни, связанные с вагинальным дискомфортом, приводят к снижению репродуктивного потенциала у данного контингента больных.

При анализе фоновой заболеваемости у пациенток с РИ наблюдали, что другую генитальную патологию (нарушения менструального цикла, миому матки, наружный и внутренний эндометриоз, хронический сальпингоофорит, заболевания шейки матки) наиболее часто – в 87% случаев – выявляли у больных РКВВ, реже – у больных БВ и сочетанной патологией (РКВВ+БВ) – 80% и 61% соответственно. В контрольной группе гинекологические заболевания обнаруживали значительно реже – в 42% случаев (p<0,05 для групп РКВВ, БВ). Более подробно остановимся на структуре гинекологических заболеваний (табл. 4).

Таблица 4.

#### Структура гинекологической патологии обследованных больных (n=103)

Гинекологические заболевания	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
Дисплазия шейки матки	13	34*	11	4*
Папилломавирус высококанцерогенного риска	38*	45*	28	16*
Сальпингоофорит	17*	28*	22*	0*
ИППП в анамнезе	42*	56*	33*	4*
Миома матки	8	10	6	8
Генитальный эндометриоз	6	6	5	12
Бесплодие	8	13	11	12

\*p&lt;0,05

У больных РКВВ и БВ отмечали достоверно высокую степень инфицирования вирусами папилломы человека (ВПЧ) высококанцерогенного риска (38 и 45% соответственно), причем при БВ выявляли довольно высокую частоту дисплазий шейки матки (34%). Полученные нами данные не противоречат существующей концепции о персистенции ВПЧ в условиях дисбиоза, который всегда сопровождается нарушением локального иммунитета [2,15]. Кроме того, во всех группах наблюдали высокую частоту воспалительных заболеваний верхнего отдела полового тракта и ранее перенесенных ИППП. Вероятно, неоднократные курсы антибактериальной терапии, проводимой этим больным, могли стать важным фактором, способствующим нарушению колонизационной резистентности и местного иммунитета, что могло повлиять на формирование РКВВ и дисбиотических процессов [1,12]. Структура гормонозависимых заболеваний (генитальный эндометриоз, миома матки) не имела групповых отличий.

Также у больных РИ (n=103) чаще выявляли хроническую экстрагенитальную патологию по сравнению с пациентами в контроле (67% vs. 45%, p>0,05). Различные соматические заболевания чаще имели место у больных РКВВ (67%), несколько реже – у больных БВ (41%) и пациенток с сочетанием этих заболеваний (50%). Структура соматической патологии

представлена в таблице 5.

Таблица 5.

**Структура соматической патологии обследованных больных (n=103)**

Соматические заболевания	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
Заболевания щитовидной железы	17	19	22	13
Тонзиллит	34	31	44	25
Стоматит	12	6	0	0
Гастрит	15	22	11	13
Холецистит, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП)	27	31	22	17
Дисбиоз кишечника	32*	25*	22*	0*
Цистит	23	28	44*	13*

\*p<0,05

Среди экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание высокая частота заболеваний, ассоциированных со слизистыми оболочками (стоматит, гастрит, цистит), у этих больных. Частота дисбиоза кишечника достоверно повышена во всех группах, но преобладает у больных РКВВ (32%). Хотя, по данным из научной литературы, нарушения микробиоценоза кишечника напрямую не связаны с рецидивирующими вульвовагинитами, ряд авторов указывает на то, что эти заболевания имеют общие патогенетические механизмы, связанные с нарушением местного иммунитета слизистых оболочек, контактирующих с внешней средой [18,20].

Таким образом, низкий индекс здоровья обследованных больных, вероятно, отражает вторичную иммунную недостаточность и это способствует рецидивирующему течению генитальных инфекций, что подтверждается достаточно высокой частотой заболеваний, традиционно относимых к маркерам иммунодефицита (частые ОРВИ, рецидивирующие герпес и фурункулез, аллергии) (табл. 6).

Таблица 6.

**Маркеры иммунодефицита у обследованных больных (n=103)**

Маркеры иммунодефицита	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
ОРВИ > 3 раз в год	27	16	33	17
Рецидивирующий герпес	21	13	22	13
Рецидивирующий фурункулез	4	19*	0	0*
Аллергии	27*	9	0	0*

\*p<0,05

При РКВВ достоверно чаще, по сравнению с данными в контроле (27% vs 0%), выявляли аллергические заболевания (атопический дерматит, поллиноз, рецидивирующую крапивницу, отек Квинке). При БВ в 19% наблюдали рецидивирующий фурункулез. Также отмечали частые ОРВИ и рецидивирующий герпес у больных РКВВ и сочетанием РКВВ и БВ.

Таким образом, наличие сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии может быть фоном для формирования рецидивирующих микотических и бактериальных заболеваний нижнего отдела половых путей.

Этиологически РКВВ в 93% случаев был обуслов-

лен *C. albicans*, в 3% – *C. glabrata*, в 2% – *C. tropicalis*, в 1% – *C. krusei*, в 1% – *C. kefyr*. У пациенток с БВ в 100% случаев обнаруживали *Gardnerella vaginalis*, у 27% – *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, у 24% – *Peptostrptococcus* spp., у 18% – *Proteus* spp. В третьей группе (РКВВ+РКВ) микотический компонент в 100% случаев был представлен *C. albicans*, чувствительными к флуконазолу. Таким образом, состав возбудителей генитального кандидоза у данного контингента больных в целом соответствует данным, опубликованным ранее в различных источниках, в том числе и авторами данной работы [1,4-6,12].

При бактериологическом исследовании отмечали, что у пациенток с РКВВ состав вагинальной бактериобиоты в 94% случаев соответствовал нормальным показателям, а в остальных 6% – лишь незначительно снижалась численность лактобацилл (до 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> КОЕ/тампон). Напротив, у пациенток с БВ и сочетанной инфекцией (РКВВ+БВ) в 98% случаев отсутствовала лактобациллярная микробиота, в остальных случаях – резко снижалась концентрация лактобацилл, что ранее было показано в работах других авторов [10,19]. Нарушение колонизационной резистентности и формирование бактериально-грибковых биопленок в ответ на нерациональную антибактериальную терапию могут способствовать рецидивированию инфекций за счет блокирования воспалительного ответа и снижения активности иммуноцитов [20].

Основную роль в патогенезе РИ влагалища отводят нарушениям местной иммунной защиты, признаком которых является дисбаланс синтеза цитокинов. При исследовании ряда цитокинов в вагинальном лаваже 73 больных с РИ выявили значительную вариабельность в способности иммунокомпетентных клеток к синтезу различных растворимых факторов (табл. 7).

Таблица 7.

**Факторы местного иммунитета у обследованных больных (n=73)**

Факторы местного иммунитета	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
Эластаза/ белок, пг/мг	13,34/ 26,44±11,28	11,05/ 22,47±5,74	4,81/1 7,49±13,77	11,11/ 26,61±13,94
Трансформирующий фактор роста/белок, пг/мг	88,69/ 236,67± 101,84	95,65/ 250,42± 110,50	168,18/ 1131,06± 984,55	91,30/ 756,27± 611,66
Интерлейкин-1/ белок, пг/мг	8,28/ 48,92±25,62	23,56/* 88,25±55,06	56,25/* 78,88±25,88	4,14/ 10,86±3,49
Интерлейкин-8/ белок, пг/мг	45,75/ 125,95±49,57	79,27/ 240,54±149,46	161,67/ 160,03±6,17	28,30/ 57,71±26,57
Интерлейкин-10/ белок, пг/мг	3,13/ 15,26±9,75	4,17/ 7,57±1,90	3,13/ 9,06±6,95	1,61/ 7,66±4,30
Компонент комплемента с5а/ белок, пг/мг	1,90/ 6,91±2,18	2,22/ 7,99±4,57	13,74/ 20,56±11,23	2,03/ 4,50±2,13
α-интерферон/ белок, пг/мг	8,13/ 14,01±3,91	4,38/ 10,64±3,13	7,31/ 13,86±7,03	6,25/ 15,82±7,61
γ-интерферон/ белок, пг/мг	31,50/ 77,57±38,29	31,36/ 41,73±9,18	32,75/ 71,02±53,49	19,07/ 64,16±37,15
белок, мг	2,00/ 2,30±0,26	2,20/ 2,19±0,34	1,60/ 2,08±1,22	3,10/ 2,90±0,46

\*p<0,05

При БВ и сочетании РКВВ и БВ был достоверно повышен, а при РКВВ – существенно повышен уровень основного провоспалительного цитокина интерлейкина-1 по сравнению с показателями у пациенток в контрольной группе. При исследовании вагинальных смывов больных всех трех групп выявили тенденцию к повышению уровня ИФН- $\gamma$ . Этот цитокин синтезируют клетки местной защиты (Т-хелперы 1 типа, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты). Повышенный уровень ИФН- $\gamma$  отражает активацию этих клеток, хотя и недостаточную для организации элиминации возможных возбудителей.

Значительнее выражен ответ у больных с сочетанной инфекцией (РКВВ+БВ): более активно вырабатывается провоспалительный цитокин ИЛ-8, известный хемоаттрактант, и С5а, обладающий аналогичными свойствами. Эти растворимые факторы активно привлекают клетки воспаления, прежде всего, нейтрофильные гранулоциты [4,18,19,21-23]. Однако в ходе наблюдения за клинической ситуацией выявили, что привлечение этих клеток, по-видимому, чрезмерно и опасно, поскольку такую же явную тенденцию к повышению обнаружили в отношении ТФР- $\beta$ . С другой стороны, достаточно выраженной, достоверно повышенной продукции цитокинов в ВС не было. Особенно, это касается ИФН- $\gamma$ , способного организовать эффективную противогрибковую защиту, что указывает на дефицитность локального иммунитета. Именно поэтому, вероятно, не обеспечивается элиминация возбудителей, что приводит к их персистенции и хроническому течению РИ влагалища. Вероятной причиной исходных иммунных дефектов слизистой оболочки влагалища является состояние гормональной системы больных женщин. Как известно, нормальный уровень половых гормонов и гормонов щитовидной железы способствует активности локальных иммунных факторов [1,18].

Одним из хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике препаратов является линимент циклоферона. Циклоферон обладает широким спектром фармакологической активности – противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной. Основной клинический эффект действия циклоферона связан с индукцией раннего ИФН- $\alpha$ . Основными клетками-продуцентами интерферона, после введения линимента циклоферона, являются эпителиальные клетки и лимфоидные элементы слизистой оболочки. В зависимости от типа инфекции, имеет место преобладание активности того или иного звена иммунитета. Считают, что препарат повышает биосинтез функционально полноценных антител (высокоавидных), способствующих более эффективной терапии. За счет перечисленных эффектов циклоферон способствует активации противоинфекционной защиты [18,21].

Для оптимизации лечения РКВВ мы провели проспективное клиническое исследование, в которое включили 29 больных с обострением РКВВ в возрасте 20-43 лет (средний возраст – 30,4 $\pm$ 5,5 года). Ис-

следование проводили в группе больных РКВВ, поскольку она была наиболее репрезентативна. У всех пациенток кандидоз в 100% случаев был обусловлен *C. albicans*. Ранее женщины неоднократно получали различные антимикотические препараты для купирования рецидивов кандидозного вульвовагинита с хорошим эффектом. В результате ретроспективного анализа установлено, что средняя продолжительность ремиссии инфекционного процесса составила 54,6 $\pm$ 7,8 дня.

Для купирования рецидива кандидоза пациенткам назначили комплексное лечение с использованием флуконазола по 150 мг внутрь дважды с интервалом в 72 часа и последующих вагинальных обработок 5% линиментом циклоферона (5 мл на обработку) ежедневно в течение десяти дней. Через неделю после проведенного лечения клинико-лабораторная излеченность РКВВ составила 100%. В дальнейшем мы оценивали продолжительность ремиссии кандидозного вульвовагинита, которая, в среднем, составила 84,7 $\pm$ 7,9 дня (vs 54,6 $\pm$ 7,8 дня,  $p < 0,05$ ).

Кроме того, мы оценили содержание ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в вагинальных смывах пациенток до лечения (на фоне обострения РКВВ), после применения этиотропной терапии и после применения линимента циклоферона (табл. 8).

Таблица 8.

Содержание  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов у больных РКВВ (n=29)

Цитокины	До лечения	После применения флуконазола	После применения линимента циклоферона
$\alpha$ -интерферон, пг/мл	7,1 $\pm$ 2,8	12,8 $\pm$ 9,1	3,4 $\pm$ 2,8
$\gamma$ -интерферон, пг/мл	35,6 $\pm$ 18,5	7,4 $\pm$ 4,8	24,2 $\pm$ 14,2

Во время обострения РКВВ выявили значительное повышение ИФН- $\alpha$  и умеренное повышение ИФН- $\gamma$ . После купирования обострения наблюдали повышение уровня ИФН- $\alpha$  и снижение уровня ИФН- $\gamma$ . После применения линимента циклоферона отмечали нормализацию показателей ИФН- $\alpha$  и умеренное повышение ИФН- $\gamma$ .

Вероятно, применение циклоферона стимулирует выработку ИФН- $\gamma$ , который, за счет усиления киллерной активности нейтрофилов, создает дополнительные условия для более долговременной элиминации *Candida* spp. [16,22,23]. Клинически это выражается в удлинении промежутка между рецидивами кандидозного вульвовагинита, что указывает на эффективность применения индукторов интерферона в сочетании с противорецидивным антимикотическим лечением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота рецидивирующих инфекций нижнего отдела гениталий среди хронически протекающих генитальных инфекций (n=532) составляет 19%.

Наиболее часто у обследованных больных выявляли рецидивирующий кандидозный вульвовагинит

(52%), реже – бактериальный вагиноз (31%) и сочетание этих заболеваний (17%).

Высокий индекс фоновой гинекологической и экстрагенитальной заболеваемости, вероятно, оказывает влияние на рецидивирование микотических и бактериальных инфекций.

Значительную роль в рецидивировании генитальных инфекций играет неадекватная реакция местного иммунитета.

Применение индукторов синтеза интерферона

(линимента циклоферона) в комплексной терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита позволяет достоверно увеличить длительность ремиссии.

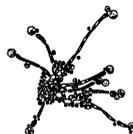
Из полученных результатов очевидна перспективность применения индукторов интерферона в лечении РКВВ. В дальнейшем необходимо изучение эффективности их комплексного применения на фоне противорецидивного антимикотического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. Учебное пособие. – СПб, 2009. – 59 с.
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз – СПб.: Нева-Люкс, 2006. – 364 с.
3. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: новые критерии и международные рекомендации врача-клинициста, основанные на принципах доказательной медицины // Доктор.Ру – 2011. – №9 – С. 18-23.
4. Хамошина И.Б. Вульвовагинальный кандидоз: вопросы и ответы // Status Praesens. – 2011. – №9. – С. 26-30.
5. Mardh P.-A. VVC/RVVC- epidemiology, diagnosis and therapy. Research and clinical practice abstracts of the 20th european congress of obstetrics and gynaecology // Acta obstetrica e gynecologica Portuguesa. – 2008. – Supl. 1.
6. Pappas P.G., Rex J., Sobel J.D., et al. Guidelines for treatment of candidiasis // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 48. – P. 503-535.
7. Treatment Guidelines for Candidiasis CID 2009.48 European ( IUST/ WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011
8. Stamm W.E. Evaluating Guidelines. // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44. – P. 775-6.
9. Alfonsi G.A., Shlay J.C., Parker S. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis? // J. Fam. Pract. – 2004. – T.53, №8. – P. 650-652.
10. Chen J.Y., Tian H., Beigi R.H. Treatment considerations for bacterial vaginosis and the risk of recurrence // J. Womens Health. – 2009. – Vol.18, №12. – P. 1997-2004.
11. Sobel J.D., Ferris D., Schwabke J., et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, №5 – P. 1283-1289.
12. Долго-Сабурова Ю.В. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2006. – 23 с.
13. Mendling W. Chronically recurrent vulvovaginal candidosis-problems and chances Abstracts of the 18th Congress of the international society for human and animal mycology // Mycoses. – 2012. – №55, Suppl. 4. – P. 37.
14. Mendling W. Guideline vulvovaginal candidosis of the german society for gynecology and obstetrics, the working group for infections and infectimynology in gynecology and obstetrics // Mucoses. – 2012. – № 55, Suppl. 3. – P. 1-13.
15. Мальцева Л.И. Новые подходы к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза и его осложнений // Росс. вестник акушера-гинеколога – 2006 – №3 – С. 24-27.
16. Cassone A., De Bernardis F. and Santoni G. Anticandidal immunity and vaginitis: novel opportunities for immune intervention (minireview) // Infect. and Immun. – 2007 – Vol. 75. – P. 4675-4686.
17. Fidel P.L. Jr. Immunity in vaginal candidiasis // Current Opinion in Infect. Dis. – 2005. – Vol. 18. – P. 107-111.
18. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет (проблемы взаимоотношения грибов и макроорганизма-хозяина: от персистенции до инвазии) – СПб.: СПбМАПО, 2008. – 18 с.
19. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р. и др. Комплексное лечение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с применением интерферона // Сб. тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». – М., 2011 – С. 310-312.
20. Фофанова И.Ю. Возможности регуляции микрофлоры влагалища // Фарматека. – 2011. – №11. – С. 69-72.
21. Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Симбарская М.Л. и др. Диагностическое значение исследования локальных растворимых факторов при хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините // Цитокины и воспаление. – 2011. – №2. – С. 82-86.
22. Шабашова Н.В., Мирзабалаева А.К., Фролова Е.В. и др. Использование местной иммунотерапии в комплексном лечении хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // Проблемы медицинской микологии. – 2009 – Т. 11, №2 – С. 126.
23. Romani L., Zelante T., Fallarino A., et al. IL-17 and therapeutic kynurenines in pathogenic inflammation to fungi // J. Immunol. – 2008. – Vol. 180. – P. 5157-5162.
24. Савченко Т.Н., Точиева М.Х., Протопопова Л.О. Клиническая эффективность сочетанного применения антимикотической и иммуномодулирующей терапии у женщин с невынашиванием беременности и генитальным кандидозом // Трудный пациент. – 2009. – № 8-9. – С. 12-15.

Поступила в редакцию журнала 17.09.2012

Рецензент: А.А. Феоктистов



## КЛИНИКО-МИКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ В АЛТАЙСКОМ КРАЕВОМ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

**Иванова Ю.А. (ассистент кафедры),\***  
**Райденко О.В. (врач-дерматовенеролог)**

Алтайский государственный медицинский университет (кафедра дерматовенерологии); Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Барнаул, Россия

© Иванова Ю.А., Райденко О.В., 2012

*В статье проанализированы распространенность и распределение микозов кожи в зависимости от пола и возраста пациентов в кожно-венерологическом диспансере Алтайского края. Представлены данные по структуре и клинико-микологическому соотношению дерматомикозов.*

**Ключевые слова:** дерматомикозы, диагностика, распространенность, этиология

## CLINICAL-MYCOLOGICAL PROFILE OF SUPERFICIAL MYCOSES IN THE ALTAI REGIONAL DERMATOVENEREAL DISPENSARY

**Ivanova Ju. A. (assistant lecturer of the chair), Raydenko O.V. (dermatovenereologist)**

Altay State Medical University (chair of dermatovenereology); Altay Regional Center for prevention and against AIDS, Barnaul, Russia

© Ivanova Ju. A., Raydenko O.V., 2012

*Prevalence and distribution of fungal infections of the skin dermatomycoses depend on sex and age of patients in dermatovenereal dispensary in the Altai Territory have been analyzed in this article. The data on the structure and the clinical and mycological ratio of dermatomycoses are presented.*

**Key words:** dermatomycoses, diagnostics, etiology, prevalence

## ВВЕДЕНИЕ

Поверхностные микозы относят к заболеваниям кожи и ее придатков, вызванным различными грибами. Данная группа болезней включает дерматомикозы, отрубевидный лишай и кандидоз. Определенные грибы обладают свойствами паразитировать на тканях, богатых кератином, и вызывать воспаление и сильный зуд, существенно снижая качество жизни. В Алтайском крае преобладает резко континентальный климат, характеризующийся относительно высокой температурой в летний период и низкими температурами – во время продолжительной зимы. При таком климате повышается испарение пота по различным причинам, что способствует быстрому росту и размножению грибов, влекущим за собой высокую заболеваемость дерматомикозами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было проведено среди пациентов в возрасте от 1 года до 80 лет, находившихся на стационарном лечении в Алтайском краевом кожно-венерологическом диспансере с октября 2011 г. по апрель 2012 г. Всего обследовано 468 больных с различными кожными заболеваниями. Лабораторно подтвержденный микоз гладкой кожи, волос и ногтей диагностировали у 130 человек.

Материалом для исследования были соскобы с кожи и ногтей, а также волосы, взятые непосредственно из патологического очага. При проведении прямой микроскопии забранный патологический материал помещали в пробирку с раствором едкой щелочи (10% раствор KOH) на 3 часа, после чего переносили на предметное стекло и, наложив покровное стекло, проводили микроскопию в световом микроскопе при увеличении  $\times 100$ . Патологический материал культивировали на картофельном агаре при 28 °С. Когда рост грибов не был получен, мы проводили повторный забор материала и культивировали его при двух температурных режимах (28 °С и 37 °С). Однако при температуре 37 °С рост колоний недерматомицетов наблюдали только в 2 изолятах (1% от всех произведенных посевов). Появление роста дерматомицетов отмечали с 4-го по 12-й день инкубации, дрожжевых грибов – со 2-го по 5-й день. При отсутствии роста в течение 30 дней результаты культивирования считали отрицательными. Полученные культуры идентифицировали по характеру роста колоний и по микроморфологическим признакам. Для диагностики микозов гладкой кожи и волосистой части головы использовали люминесцентную лампу Вуда. Освещение лампой проводили на пораженных участках, необработанных лекарственными препаратами и дезинфицирующими жидкостями, в темном помещении, на расстоянии 15-20 см от очага предварительно прогретым прибором в течение одной минуты. При наличии зеленого свечения, которое дает *Microsporum canis*, подтверждали диагноз «микроспория волосистой части головы». Буровато-

\* Контактное лицо: Иванова Юлия Александровна, тел.: (3852) 62-40-11

красное свечение очагов на коже туловища и конечностей свидетельствовало в пользу отрубевидного лишая.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность поверхностных грибковых инфекций среди больных стационара Алтайского краевого кожно-венерологического диспансера составила 27,8%. Дерматомикозы выявляли почти с одинаковой частотой у лиц обоих полов (мужчины – 49%, женщины – 51%).

Распределение поверхностных микозов по возрасту имело свои особенности. В условиях стационара самой многочисленной возрастной группой были пациенты в возрасте от 1 года до 20 лет. У детей, подростков и молодых людей микозы кожи и ее придатков наблюдали в 46% случаев среди всех заболеваний. Возрастная группа от 50 до 60 лет составила около четверти всей патологии, с минимальной частотой дерматомикозы в стационарной практике обнаруживали у больных в возрасте 20-40 лет (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст (лет)	Мужчины	Женщины	Всего
1-20	26	34	60 (46%)
21-30	2	0	2 (1,5%)
31-40	2	4	6 (4,5%)
41-50	8	6	14 (11%)
51-60	14	16	30 (23%)
60 и более	12	6	18 (14%)
Всего	64 (49%)	66 (51%)	130 (100%)

В структуре поверхностных микозов преобладал онихомикоз стоп, который зарегистрировали у 28,2% (48 человек) больных с дерматомикозами. Пациенты с микозом волосистой части головы составили вторую, наиболее многочисленную группу из всех 130 больных, включенных в исследование. Более чем у 25% пациентов с поверхностными микозами наблюдали микроспорию волосистой части головы и значительно реже – трихофитию волосистой части головы. Микоз гладкой кожи выявили в 22,4% случаев и у 30% пациентов – в сочетании с микозом волосистой части головы, микозом и онихомикозом стоп. На четвертом месте по распространенности грибковых заболеваний в обследуемом стационаре находился микоз стоп – 15,3%. Наиболее редкой патологией были микоз крупных складок, микоз и онихомикоз кистей (Рис. 1).

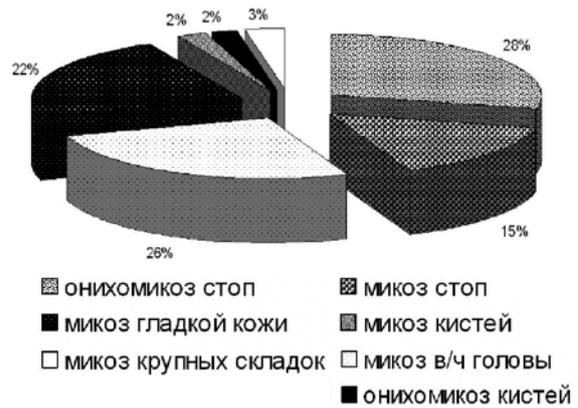


Рис. 1. Структура поверхностных микозов

В зависимости от возраста клинические варианты микозов были следующими: максимальный средний показатель (55 лет) приходился на микоз стоп, несколько меньше (50 лет) – на онихомикоз стоп и кистей. У больных с микозом складок и микозом гладкой кожи средний возраст составил 40-45 лет; наименьший средний возрастной показатель (3,8 года) был у пациентов с микозами волосистой части головы (Рис. 2).

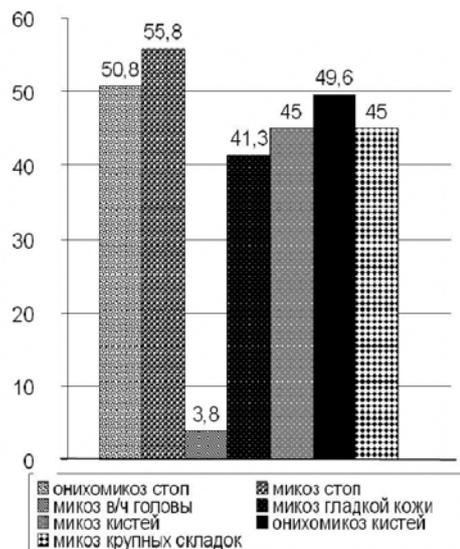


Рис. 2. Средний возраст больных с различными формами поверхностных микозов

Различные клинические варианты дерматомикозов у лиц мужского и женского полов выявляли с неодинаковой частотой. Онихомикоз стоп в три раза чаще регистрировали у мужчин, чем у женщин, микоз стоп, напротив – в два раза чаще у женщин. Количество случаев поверхностных микозов преобладало также у лиц женского пола при микозе волосистой части головы, гладкой кожи и крупных складок. При микозе кистей не было существенных различий по распространенности у обоих полов. За весь период исследования онихомикоз кистей наблюдали крайне редко – его диагностировали у четырех мужчин. (Рис. 3).

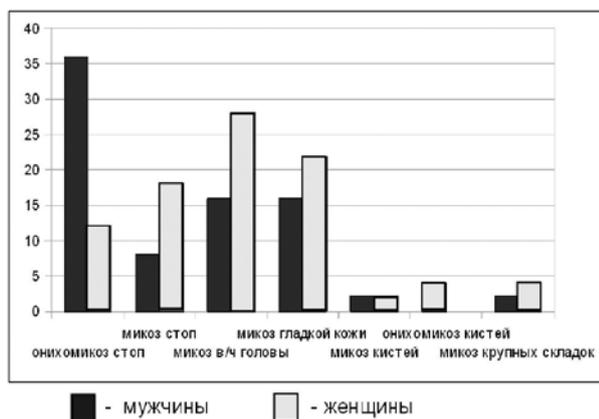


Рис. 3. Распределение поверхностных микозов в зависимости от пола

У 130 пациентов, включенных в исследование, было зарегистрировано 170 случаев различных поверхностных микозов и, соответственно, такое же количество проб направлено на микологическое исследование. Из данных образцов в 48 случаях (28,3%) рост колоний отсутствовал. Дерматомицеты были выделены в 91 изоляте (53,5%), недерматомицеты – в 31 пробе (18,2%). Наиболее распространенным дерматомицетом был *M. canis*, рост которого получили в 22,4% от всех проб, что соотносится с большим количеством пациентов с микозом волосистой части головы. На втором месте (18,2%) – *Trichophyton rubrum*, являющийся, как правило, причиной возникновения онихомикоза и микоза стоп. Реже выделяли *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton tonsurans* и *Microsporum ferrugineum*. Недерматомицетные поражения наблюдали у пациентов с микозом гладкой кожи, онихомикозом стоп и, в единичных случаях, при микозе крупных складок, онихомикозе кистей и стоп (табл. 2).

Таблица 2.

Клинико-микологическое соотношение дерматомикозов

Вид гриба	Онихомикоз стоп	Микоз стоп	Микоз в/ч головы	Микоз гладкой кожи	Микоз кистей	Онихомикоз кистей	Микоз крупных складок	Всего
<i>Trichophyton rubrum</i>	21	9	0	0	1	0	0	31 (18,2%)
<i>M. ferrugineum</i>	0	0	3	1	0	0	0	4 (2,4%)
<i>T. mentagrophytes</i>	3	3	0	0	1	0	0	7 (4,1%)
<i>M. canis</i>	0	0	37	1	0	0	0	38 (22,4%)
<i>T. tonsurans</i>	0	0	2	3	0	0	0	5 (2,9%)
<i>E. floccosum</i>	2	3	0	0	0	0	1	6 (3,5%)
NDM*	5	1	0	19	1	2	3	31 (18,2%)
Нет роста	17	10	2	14	1	2	2	48 (28,3%)
Всего	48 (28,2%)	26 (15,3%)	44 (25,9%)	38 (22,4%)	4 (2,4%)	4 (2,4%)	6 (3,4%)	170 (100%)

\* NDM – недерматомицетный микоз

## ОБСУЖДЕНИЕ

Грибковые инфекции кожи и ее придатков представляют собой наиболее распространенную группу среди микозов человека [1]. Распространенность поверхностных микозов составляет 20-25% среди всего населения земного шара, однако может существенно отличаться в различных странах и регионах [2]. В Алтайском краевом кожно-венерологическом диспансере распространенность данной группы заболеваний составила 27,8% от общего количества осмотренных больных, что несколько выше, чем в популяции в целом.

Грибковые инфекции в условиях специализированного стационара примерно с одинаковой частотой выявляли как у мужчин, так и у женщин, тогда как, по данным индийских ученых, проводивших исследование в стационаре на северо-востоке Индии, поверхностные микозы регистрировали преимущественно у мужчин (81%) [3].

В половине случаев в нашем исследовании среди больных с дерматомикозами госпитализировали лиц в возрасте от 1 до 20 лет, что существенно отличается от данных индийских исследователей, по сообщениям которых наиболее распространенная группа больных с поверхностными микозами приходится на возраст 21-40 лет [3].

В структуре заболеваемости дерматомикозами в возрасте 1-20 лет преобладал микоз волосистой части головы. Микоз крупных складок, онихомикоз стоп чаще регистрировали у лиц старшего возраста. При демографическом исследовании онихомикозов стоп у детей в Израиле наблюдали также невысокую распространенность данной патологии у детей (0,87%), причем ее возрастание происходило с увеличением возраста пациентов [4].

Несмотря на появление новых современных методов диагностики микозов, таких как метод ПЦР для обнаружения дерматомицетов и недерматомицетов, классические методы микологического исследования (прямая микроскопия и культуральная диагностика) остаются наиболее доступными для диагностики дерматомикозов как в России, так и в некоторых странах зарубежья. По данным многоцентрового наблюдательного проспективного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости кремов изоконазола и дифлукортолона у больных с ограниченными микозами кожи разной этиологии и локализации, проходившего в 33 клинических центрах в 30 городах Российской Федерации, микоз кожи был подтвержден у 40% пациентов с помощью культуральной диагностики [1]. Legge B.S., et al. сообщают о 40-процентной эффективности культурального метода [5]. По мнению Guibal F., et al., эффективность культуральной диагностики составляет почти 70% [6]. При обследовании больных в стационаре Алтайского краевое кожно-венерологическое диспансера культуральная диагностика была эффективна также в 70% случаев, что выше, чем в целом по

России, и сопоставимо с зарубежными данными.

При микологическом исследовании 170 образцов дерматомицеты были выделены в 91 (53,5%) и не-дерматомицеты – в 31 (18,2%) изолятах. По данным французских ученых, это соотношение составляет 84% и 16% соответственно [6]. В Российской Федерации, в среднем, данные показатели находятся на уровне 67% – дерматомицеты и 33% – недерматомицеты [1].

Самым распространенным дерматомицетом в нашем исследовании был *M. canis* (22,4%), который являлся этиологическим фактором микозов волосистой части головы, тогда как в развивающихся странах причиной данной патологии являются такие грибы, как *M. audouinii*, *T. soudanense*. *M. ferrugineum* был причиной микроспории волосистой части головы у трех обследованных нами больных. Данный возбудитель довольно часто встречается в странах Азии, в частности – Китае и Монголии. Алтайский край территориально близко расположен к ним и имеет тесные экономические связи с этими странами, что способствует высокой миграции населения данных регионов на Алтай. В США 90% всех микозов волосистой части головы приходится на *T. tonsurans* [6,7]. В нашем исследовании микоз данной этиологии и локализации составил не более 4,5%.

Микозы гладкой кожи, в основном, были обусловлены недерматомицетами (80%), что сопоставимо с данными индийских исследователей [3].

Этиологическими факторами онихомикоза стоп были *T. rubrum* (67%), *T. mentagrophytes* (9,7%), *E. floccosum* (6,5%), недерматомицеты (16,1%). Полученные нами результаты соотносятся с данными по России в целом. В результате проспективного открытого многоцентрового исследования этиологии онихомикоза стоп в Санкт-Петербурге и Москве показано, что основными возбудителями являются *Trichophyton* spp. (78,1% и 84,2%). Нитчатые недерматомицеты обнаруживали в 10,1% и 9,2% случаев, дрожжи – в 11,8% и 6,6% соответственно [8]. По данным зарубежных исследователей, во Франции возбудителями онихомикоза, в основном, являются дерматомицеты (84%), дрожжи (8%), нитчатые недерматомицеты (6%) [6].

Микозы стоп относят к самым частым грибковым инфекциям в промышленно развитых странах. Например, в Германии около одной трети всего взрослого населения страдает от микоза стоп. В большинстве случаев они вызваны *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*, реже – недерматомицеты (*Candida* spp.) [9]. В стационаре Алтайского краевого кожно-венерологического диспансера возбудителем микозов стоп, в основном, был *T. rubrum*, на втором месте – *T. mentagrophytes* и *E. floccosum*, на третьем месте – недерматомицеты. Реже всего мы регистрировали онихомикоз и микоз кистей. Причиной трех случаев заболевания были *Candida* spp. и по одному случаю – *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*. Richardson M.D., Warnock D.W. приводят следующие данные по микозу в этой локализации: дерматомицеты – 36,4%, *Candida* spp. – 44,5% и плесени – 16,5% [10].

## ВЫВОДЫ

1. Частота дерматомикозов в стационаре Алтайского краевого кожно-венерологического диспансера составила 27,8%.
2. Пациентов с поверхностными микозами почти в половине случаев (46%) госпитализировали в возрасте от 1 до 20 лет.
3. Наиболее частой патологией среди дерматомикозов в данном стационаре были онихомикоз стоп (28,2%) и микоз волосистой части головы (25%).
4. Микоз волосистой части головы и гладкой кожи преобладал у лиц молодого возраста. Средний возраст пациентов с микозом и онихомикозом стоп составил 50 и 55 лет соответственно.
5. Лица женского пола чаще страдали микозами волосистой части головы, крупных складок, микозом гладкой кожи, микозом стоп. Онихомикоз стоп и кистей преобладал у мужчин.
6. Дерматомицеты являются причиной поверхностных микозов в стационаре в 53,5% случаев.
7. Среди дерматомикозов в стационарной практике преобладали микозы, вызванные *M. canis* и *T. rubrum*.
8. Плесневые и дрожжевые грибы наиболее часто выступают этиологическими агентами онихомикоза стоп и микоза гладкой кожи.

## ЛИТЕРАТУРА

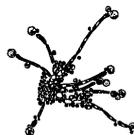
1. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного проспективного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген (изоконазол) и крема Травокорт (изоконазол, дифлукортолон) у больных ограниченными микозами кожи разной этиологии и локализации // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т.11, №1. – С. 15-21.
2. Havlichova B., Czaika V.A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide // Mycoses. – 2008. – Vol. 51, N4. – P. 2-15.
3. Wg Cdr Sanjiv Grover, Lt Col P Roy. Clinico-mycological Profile of Superficial Mycosis in a Hospital in North-East India // MJAFI. – 2003. – Vol. 59. – P. 114-116.
4. Leibovici V., Evron R., Dunchin M., et al. A population-based study of Toenail onychomycosis in Israeli children // Pediatr. Dermatol. – 2009. – Vol. 26. – P. 95-97.
5. Legge B.S., Grady J.E., Lacey A.M. The incidence of tinea pedis in diabetic versus nondiabetic patients with interdigital macerations: a prospective study // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. – 2008. – Vol. 98. – P. 353-356.
6. Guibal F., Baran R., Duhard E., Feuilhade de Chauvin M. Epidemiology and management of onychomycosis in private dermatological practice in France // Ann. Dermatol. Venerol. – 2008. – Vol. 135. – P. 561-566.
7. Медведева Т.В. Микозы волосистой части головы: этиология, эпидемиология, терапия // [Интернет-ресурс]: <http://>

[www.rusmedserv.com/mycology/html/mikkvg.htm](http://www.rusmedserv.com/mycology/html/mikkvg.htm)

8. *Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П. и др.* Этиология онихомикоза стоп в г. Санкт-Петербурге и г. Москве. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11, №2. – С. 14-18.
9. *Antimycotic therapy of Tinea unguium and other onychomycoses* // Med. Monatsschr. Pharm. – 2009. – Vol. 32. – P. 289-298.
10. *Richardson M.D., Warnock D.W.* Fungal infection: Diagnosis and Management. 2 nd edit. Blackwell Science Ltd., 2003. – 249 p.

*Поступила в редакцию журнала 27.08.2012*

*Рецензент: Климко Н.Н.*



## ПЛЕСНЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Иванова Ю.А. (ассистент кафедры)\***

Алтайский государственный медицинский университет (кафедра дерматовенерологии), Барнаул, Россия

© Иванова Ю.А., 2012

*Представлены клинические случаи грибкового поражения кожи и мягких тканей на фоне нормального иммунного статуса, сопутствующего заболевания сосудов нижних конечностей и травмы. Диагностика и лечение данных грибковых заболеваний не всегда своевременны и довольно затруднительны из-за отсутствия соответствующей настороженности у врачей. В свою очередь, адекватная терапия, включающая хирургические и терапевтические методы, позволяет достичь хороших результатов и избежать серьезных инфекционных осложнений.*

**Ключевые слова:** аспергиллез, инвазивный микоз мягких тканей, микоз кожи, фузариоз

## MOULD LESIONS OF SKIN AND SOFT TISSUE IN CLINICAL PRACTICE

**Ivanova Ju. A. (assistant of the chair)**

Altay State Medical University (Chair of Dermatovenereology), Barnaul, Russia

© Ivanova Ju. A., 2012

*Clinical cases of fungal infections of skin and soft tissues on the background of the normal immune status, concomitant vascular disease of the lower extremities and trauma have been presented in the article. Diagnostics and treatment of these fungal diseases are rather difficult and not always timely due to the lack of appropriate caution among doctors. None the less, adequate therapy, including surgical and therapeutical methods, allows achieving good results and avoiding serious infections.*

**Key words:** aspergillosis, invasive fungal infection of soft tissues, fusariosis, skin mycosis

## ВВЕДЕНИЕ

*Aspergillus* spp. и *Fusarium* spp. – мицелиальные возбудители, которые часто вызывают инвазивные микозы. Однако данные микроорганизмы могут приводить к поверхностным грибковым инфекциям, хотя и в значительно меньшем количестве случаев, чем дерматомицеты, *Candida* spp. и *Malassezia* spp.

Фузарии – плесневые грибы, которые встречаются повсеместно на различных растениях, зернах злаков, овощах, в почве, на некоторых насекомых. Возбудитель может попасть в организм пациента при нарушении целостности кожи и роговицы глаза, ингаляционным путем через легкие или придаточные пазухи носа, а также через внутрисосудистый катетер [1]. Данные микроорганизмы могут быть причиной кератита, онихомикоза, мицетомы, перитонита у больных, получавших перитонеальный диализ, у ожоговых больных под струпом.

Инфекции кожи, связанные с *Fusarium* spp., могут быть первичными или вторичными. Метастатические проявления на коже являются, как правило, следствием фунгемии, нейтропении и часто заканчиваются смертью пациента. Однако, в большинстве случаев, кожа является единственным источником диагностики как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных больных. По данным американских исследователей, высыпания на коже при системном фузариозе наблюдаются у 72% иммунокомпрометированных больных и у 52% пациентов – без изменений в системе иммунного ответа [1-3].

У большинства иммунокомпетентных больных фузариоз протекает в виде локальной инфекции, при этом фактором риска является травма наружных покровов. Большинство этих пациентов отмечают ушибы, порезы, ожоги или наличие онихомикоза в данной локализации, предшествующие началу заболевания [4]. В случае механической травмы кожных покровов фузариоз, как правило, проявляется длительно не заживающими некротическими язвами, покрытыми черным струпом. После тяжелых ожогов характерно развитие целлюлита с некрозом. При заболеваниях сосудов нижних конечностей возникают хронические болезненные язвы ног. Описаны случаи фузариоза, возникшего спустя год после прямой механической травмы кожи и проявляющегося глубокими подкожными абсцессами. При прогрессировании процесса возможны распространенное поражение подкожной клетчатки и развитие гангрены. Зарубежные исследователи описывают наличие язв, напоминающих хромомикоз, у 2-5% больных. В редких случаях у пациентов без предшествующих травм кожи наблюдали эритематозные узелки, на фоне которых формируются единичные пустулы размером до 5 мм в диаметре. В научной литературе можно встретить редкие описания инвазивного микоза, вызванного *Fusarium* spp., у больных без лабораторных, клинических и анамнестических признаков иммуносупрессии. Например, у ребенка с лихорадкой и

\* Контактное лицо: Иванова Юлия Александровна, тел.: (3852) 62-40-11

инфильтратами в легких имелись метастатические поражения кожи, проявляющиеся множественными эритематозными папулами и узелками [1,3].

В последние годы всё чаще обнаруживают диссеминированные формы фузариоза у больных с нейтропенией различного генеза, принимающих высокие дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов, у реципиентов трансплантантов кроветворных стволовых клеток. Клиническая картина диссеминированного фузариоза характеризуется сочетанием папул, узелков и некротических поражений; миалгии имели место в 10-20% случаев. В дополнение к узловатым высыпаниям могут развиваться буллезные элементы. Повреждения кожи возможны на любых участках с преобладанием высыпаний на конечностях.

Локальный фузариоз у лиц с ослабленным иммунитетом регистрируют в 12% случаев. У них наиболее частое поражение – целлюлит на фоне существующего ониомикоза. Реже наблюдали некротические поражения и абсцессы на месте травмы нижних конечностей.

*Fusarium* spp. ангиоинвазивны и могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов. При данном заболевании гриб продуцирует токсин, отягощающий ход инфекции.

Аспергиллез кожи человека и животных, вызывается плесневым грибом из рода *Aspergillus*. Патогенами могут быть *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. glaucus*; нередко выделяют из почвы, воздуха, растений. Их постоянно можно обнаружить в зерне, муке, сене (особенно заплесневелых), в пыли помещений, где обрабатывают шкуры, шерсть, пеньку [4,5]. Аспергиллы обнаруживали даже в пыли лечебных учреждений, что может обусловить внутрибольничное инфицирование. Возникновению аспергиллезного поражения кожи может предшествовать воспалительный (пиококковый, грибковый или экзематозный) процесс или длительное раздражение, мацерация кожи. Заражение людей происходит при проникновении спор гриба в кожу или слизистую оболочку, случаев заражения человека от человека достоверно не установлено. Описаны следующие клинические формы заболевания: поверхностные эритематосквамозные дерматиты, инфильтративно-язвенные, импетигиозные сыпи, гуммоподобные узлы и абсцедирующие очаги с образованием свищей, ониомикозы, поражения слизистой оболочки рта [5,6]. Аспергиллез кожи может быть вторичным проявлением генерализованного аспергиллеза; в данном случае поражение кожи развивается у 5-20% больных и проявляется быстро увеличивающимися макулопапулезными элементами с очагами изъязвления и некроза в центре. В научной литературе описан и генерализованный аспергиллез, протекавший на фоне себорейной эритродермии [1,5,7].

Очевидно, что многообразные эндокринные, обменные, неврологические и генетические патологические процессы, *in vivo* в сочетании с повреж-

дающим действием экзогенных факторов (травма, охлаждение, ионизирующее излучение, ожоги, вакцины), способствуют снижению локальной резистентности макроорганизма и развитию плесневых недерматомицетных поражений кожи и близлежащих тканевых структур [8].

Важное условие успешной терапии плесневых микозов кожи – своевременная и адекватная диагностика заболевания. Клинические и морфологические изменения, возникающие у данной категории больных, не являются специфичными. Основные методы, позволяющие поставить диагноз аспергиллеза или фузариоза кожи, – микроскопия и посев материала из очага поражения или биопсийного материала. Патофизиология инфекций, вызываемых гиагогифомицетами, в целом сходна [6]. Грибы выделить из тканей трудно. И все же для идентификации необходимо выделение возбудителя в культуре. В ходе обследования следует активно выявлять очаги диссеминации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье мы приводим два клинических случая, связанных с поражением кожи и мягких тканей плесневыми грибами-недерматомицетами.

**Больной Г.**, 45 лет, поступил в отделение сосудистой хирургии Алтайской краевой клинической больницы 16.06.11 г. с жалобами на боли острого характера в области голени правой ноги, с наличием язвенного дефекта.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным в течение четырех лет, когда впервые появились боли в области правой голени при ходьбе. Наблюдался у врача – сосудистого хирурга с диагнозом «атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей». В 2009 г. состояние пациента ухудшилось, и в апреле 2009 г. было проведено оперативное лечение – шунтирование бедренно-берцовой артерии справа. После оперативного лечения признаки острой ишемии нижней конечности и болевой синдром купировались, однако через 2 месяца в средней трети правой голени появился мелкий эрозивный дефект, размеры и глубина которого постоянно увеличивались. Самостоятельно применял настои ромашки, чистотела, раствор перманганата калия, без видимых результатов улучшения. Врачом-хирургом местно был назначен препарат левомиколь, но это усугубило клиническую картину. В июле 2011 г. мужчина был вновь госпитализирован в отделение сосудистой хирургии с признаками острой ишемии правой ноги, крупным язвенным дефектом в области правой голени.

Диагноз при поступлении: Атеросклероз артерий ног. Острый тромбоз бедренно-берцового шунта справа. Острая ишемия правой ноги 1 степени. Сопутствующий диагноз: ИБС: Пароксизм мерцательной аритмии. ХСН – I. Гипертоническая болезнь 2 степени, риск 4. Постишемическая нейропатия мальберцового нерва правой ноги (n. peroneusdexter). Сахарный диабет 2 тип, субкомпенсация.

При осмотре на момент поступления общее состояние средней степени тяжести. Температура тела – 36,9 °С. Телосложение нормостеническое, питание умеренное. Язык влажный, обложен серо-желтым налетом. Тоны сердца приглушенные, не ритмичные, пульс – 110 в минуту, не ритмичен, АД – 150/90 мм. рт. ст. Перкуторные границы

сердца расширены влево на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, край ровный, безболезненный, эластической консистенции. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Щитовидная железа не увеличена, клинических признаков нарушения ее функции нет. При исследовании нервной системы признаки постшемической нейропатии n. peroneus dexter.

#### Локальный статус.

Правая голень холодная на ощупь при пальпации, кожные покровы с незначительным багровым оттенком. По передней поверхности средней трети правой голени, между большой и малой берцовыми костями, вытянутой, овальной формы язвенный дефект размером 10 x 4 см, глубиной 2-2,5 см, с четкими границами. Дно язвы и, в меньшей степени, периферическая зона имеют участки с очагами некроза. Язвенная поверхность блестящая, частично покрыта фибринозно-гнойным налетом (Рис. 1).



Рис. 1. Язвенный дефект с обильными фибринозно-гнойнными и некротическими наслоениями

#### Результаты лабораторного и инструментального исследования.

Клинический анализ крови от 16.06.11 г.: Нб. – 136 г/л, эр. –  $4,5 \cdot 10^{12}/л$ , л. –  $5,4 \cdot 10^9/л$ , п. – 3%, лимф. – 23%, мон. – 4%, СОЭ – 12 мм/ч.

Общий анализ мочи от 16.06.11 г.: цвет – св/желтый, прозрачная, плотность – 1008, эпит. – пл., ед. в п/зр., л. – ед. в п/зр.

Биохимический анализ крови от 16.06.11 г.: билирубин общий – 7,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,0 мкмоль/л, билирубин непрямой – 5,5 мкмоль/л, общий холестерин – 7,8 ммоль/л, АЛТ – 0,23 ммоль/л, АСТ – 0,1 ммоль/л, креатинин – 97 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 616 ммоль, С-реактивный белок – отрицательный, глюкоза натощак – 12,9 ммоль/л.

Дуплексное сканирование артерий ног от 16.06.11 г.: Признаки атеросклеротического поражения аорты и ее ветвей. Состояние после бедренно-заднеберцового шунтирования справа. Тромбоз шунта. Стеноз глубокой бедренной артерии справа в устье 50-55%. Окклюзия задней большеберцовой артерии справа.

Ангиография артерий правой ноги от 16.06.11 г.: Ангиографические признаки атеросклеротического поражения артерий ног. Окклюзия поверхностной бедренной артерии, глубокой бедренной артерии и

дистальных отделах, подколенной артерии, передней большеберцовой артерии и в нижней трети задней большеберцовой артерии справа. Состояние после бедренно-задне-большеберцового шунтирования справа. Окклюзия шунта.

17.06.11 г. было проведено оперативное лечение – тромбэктомия из бедренно-берцового шунта справа.

Состояние в послеоперационном периоде: стабильно удовлетворительное; на фоне оперативного и консервативного лечения острая ишемия переведена в хроническую 2-ой степени тяжести; заживление раны первичным натяжением.

Микроскопическое исследование отделяемого из язвы на грибы от 16.06.11 г.: скопления септированного мицелия.

Посев на среде Сабуро отделяемого из язвы на грибы от 26.06.11 г.: рост грибов *Fusarium* spp. (Рис. 2).

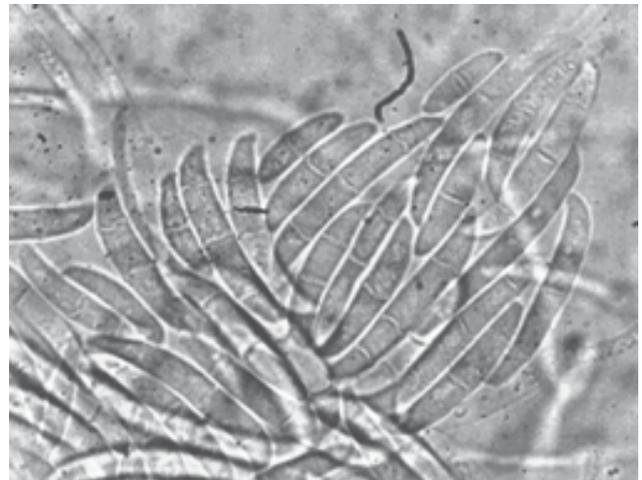


Рис. 2. Типичные септированные макроконидии *Fusarium* spp.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и лабораторных исследований при выписке был поставлен основной клинический диагноз: Атеросклероз артерий ног. Компенсированный острый тромбоз бедренно-берцового шунта справа. Хроническая ишемия правой ноги 2 степени. Микоз кожи и мягких тканей, вызванный *Fusarium* sp.

Сопутствующий диагноз: ИБС – пароксизм, мерцательная аритмия. ХСН – 1. Гипертоническая болезнь 2 степени, риск 4. Постшемическая нейропатия n. peroneus dexter. Сахарный диабет 2 тип, субкомпенсация.

Из-за прогрессирующей ишемии правой голени, наличия глубокого язвенного дефекта, обусловленного *Fusarium* sp., больному рекомендована ампутация правой голени (оперативное лечение проводили в плановом порядке по месту жительства пациента).

**Больной Б.**, 6 лет, поступил в отделение сосудистой хирургии Алтайской краевой клинической больницы 12.12.11 г. с диагнозом: Огнестрельное дробовое ранение левой голени с повреждением сосудисто-нервного пучка. Открытый оскольчатый перелом обеих костей голени. Геморрагический шок,

субкомпенсация. Острая ишемия левой голени 2Б степени. Травматическое повреждение большеберцового и малоберцового нервов слева. Постгеморрагическая анемия.

При осмотре на момент поступления общее состояние тяжелое. Температура тела – 37,7 °С. Телосложение нормостеническое, питание умеренное. Язык влажный, обложен серо-желтым налетом. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, пульс – 90 в минуту, ритмичен, АД – 90/55 мм. рт. ст. Дыхание везикулярное, ЧД – 20-25 в мин, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, край ровный, безболезненный, эластической консистенции. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Щитовидная железа не увеличена, клинических признаков нарушения ее функции нет.

После подтверждения повреждения магистральных сосудов была произведена их пластика с наложением аппарата Илизарова для фиксации костных отломков. Через 4 дня после оперативного лечения кожа и поврежденные ткани в области ранения стали покрываться грануляциями и обильными некротическими массами (Рис. 3).



**Рис. 3.** В области ранения – обширный дефект мягких тканей с костными отломками; более 2/3 дефекта покрыты черными некротическими струпами, более плотными и толстыми к периферии. В центральной части зоны поражения – слабо выраженные грануляции с гнойно-геморрагическим компонентом

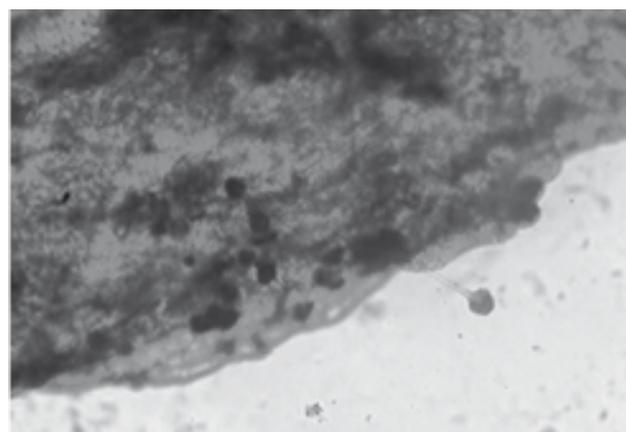
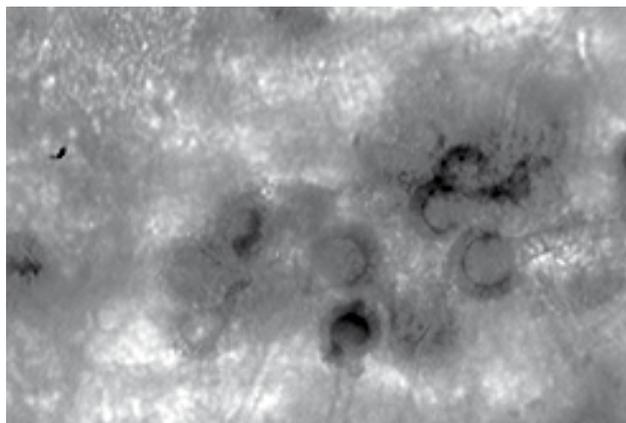
*Результаты лабораторного и инструментального исследований.*

Клинический анализ крови от 13.12.11 г.: Нб. – 104г/л, эр. –  $4,5 \cdot 10^{12}/л$ , л. –  $12,6 \cdot 10^9/л$ , тромб. – 554, СОЭ – 50 мм/ч.

Общий анализ мочи от 13.12.11 г: цвет – св/желтый, прозрачная, плотность – 1013, эпит. – пл., ед. в п/зр., л. – ед. в п/зр., белок – отр.

Биохимический анализ крови от 13.12.11 г.: калий – 3,8; натрий – 136; АЛТ – 0,28 ммоль/л, АСТ – 0,13 ммоль/л, креатинин – 42,9 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 616 ммоль.

Микологическое исследование тканей из раны от 19.12.11 г.: при микроскопии – скопления септированного мицелия, в посевах на среде Сабуро – обильный рост *A. fumigatus* + *ne-albicans* вида *Candida* (Рис. 4,5).



**Рис. 4, 5.** Дихотомически ветвящиеся гифы и головки аспергилла на конидиеносце, проникающие в некротизированную ткань

19.12.11 г. поставлен диагноз: инвазивный микоз кожи и мягких тканей, вызванный *A. fumigatus*.

Пациенту дважды проведена некрэктомия левой голени 24.12.11 г.; 02.01.12 г. и назначено лечение: амфотерицин В внутривенно в дозе 0,3; 0,6; 1,0 мг/кг в сутки – 3 дня; местно – влажно-высыхающие повязки с амфотерицином В, а также антибактериальный препарат меронем 0,5 – 4 раза в сутки внутривенно.

На момент выписки состояние ребенка стабильное, запланирована кожная пластика раневого дефекта.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные в статье клинические случаи представляют несомненный интерес для практикующих врачей различных специальностей.

Первичный аспергиллез и фузариоз кожи являются сравнительно редкими заболеваниями. Данная патология нечасто возникает у иммунокомпетентных больных, у иммунокомпрометированных пациентов, в большей степени, носит вторичный характер и представляет серьезную проблему в плане своевременной диагностики. Первичные кожные повреждения возникают в результате прямого внесения плесневых грибов во время травм, ожогов, ранений, наложения загрязненных повязок. К другим predisposing факторам относят недоношенность

новорожденных, использование стероидов и других иммуносупрессивных препаратов, мацерацию кожи в результате воздействия теплой влажной среды в течение длительного времени [7,9]. Размягченная и измененная кожа вокруг трофических язв является идеальной средой для колонизации и «вторжения» грибов *Fusarium*. Некоторыми авторами ранее было описано развитие кожного фузариоза в артериальной язве на ногах. *Aspergillus* spp. и *Fusarium* spp. в изобилии находятся в окружающей среде [3,10].

В первом, описанном нами, случае пациент являлся сельским жителем, вел приусадебное хозяйство и, хотя он не отмечал четкой связи заболевания с какой-либо травмой, у него были иные взаимодополняющие друг друга факторы риска, такие как длительная ишемия пораженной голени и вероятная высокая обсемененность плесневыми грибами окружающей среды. Во втором случае развитие аспергиллеза и фузариоза связано, в первую очередь, с огнестрельным ранением, приведшим к последующей ишемии тканей. Одним из признаков аспергиллеза и фузариоза является сосудистая инвазия с последующим формированием инфаркта и некроза тканей. По-видимому, компоненты поверхности клетки грибов связываются с компонентами стенки сосуда, включая базальную мембрану, внеклеточный матрикс и клеточные элементы, и могут вызывать ишемию и образование инфаркта структур, локализующихся дистальнее пораженных артерий [1,3,7]. Подобные патогенные свойства грибов, с одной стороны, увеличивают риск гематогенного распространения инфекции, с другой, – в большой степени определяют клиническую картину заболевания.

Первичный аспергиллез кожи проявляется в виде эритематозных стойких макул, папул, бляшек или геморрагических булл, которые могут трансформироваться в некротические язвы, покрытые черным струпом. Реже встречаются узлы и гнойничковые поражения [4,5,8]. В представленном клиническом случае поврежденные ткани в области ранения стали покрываться грануляциями и обильными некротическими массами, покрытыми обширными плотными черными струпами, содержащими большое количество тканевых форм аспергилла. Клиника аспергиллеза у детей, как правило, не имеет своих особенно-

стей, за исключением быстрого развития картины заболевания, что подтверждается и нашим клиническим примером.

В различных публикациях указывают на наличие овального глубокого язвенного дефекта с блестящей поверхностью и периферической зоной некроза при развитии кожного фузариоза на голени. Подобную клиническую картину наблюдали и у нашего пациента с сопутствующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Лечение первичных кожных грибковых недерматомицетных инфекций является спорным. Зачастую необходимо сочетание медикаментозных и хирургических методов терапии, позволяющее улучшить клинический исход у данных больных и уменьшающее шансы на системное распространение заболевания.

Существующие руководства отражают данные из ретроспективных исследований и клинических случаев. На сегодняшний день препаратом выбора при лечении фузариоза и аспергиллеза кожи является вориконазол. В более ранних публикациях авторы рекомендуют высокие дозы амфотерицина В. Учитывая умеренную стоимость амфотерицина по сравнению с вориконазолом, данный вариант терапии является приемлемым и распространенным до сих пор при условии его нормальной переносимости. В случае с мальчиком с аспергиллезным поражением голени, даже при непродолжительном курсе противогрибковой терапии амфотерицином в сочетании с хирургическим и местным лечением, получили хороший клинический результат и смогли избежать системных инфекционных осложнений. Тем не менее, в недавнем ретроспективном анализе фармакоэкономической эффективности по результатам обзора 18 рецензируемых публикаций, касающихся оценки различных противогрибковых препаратов, рекомендован вориконазол как наиболее экономически выгодный препарат для лечения грибковых инфекций, в том числе – фузариоза и аспергиллеза [11]. Для пациентов с непереносимостью амфотерицина В из-за его побочных эффектов может быть также использован позаконазол в качестве альтернативной терапии данных заболеваний с клинической эффективностью 48-50% [9].

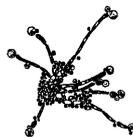
## ЛИТЕРАТУРА

1. Кэрл А.К., Джеральда Л.М. Атлас грибковых заболеваний. Перевод с англ. /Под ред. Сергеева Ю.В. – М., 2010. – С. 7-8, 133-150, 221-233.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М: Изд-во Бином, 2003. – 440 с.
3. Nucci M., Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 20, №4. – P. 695-704.
4. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. – М., 2008. – С. 3-19, 202-230, 254-256.
5. Romano C., Miracco C. Primary cutaneous aspergillosis in an immune-competent patient // Mycoses. – 2003. – Vol. 46. – P. 56-9.
6. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Изд-дом СПбМАПО, 2004. – С. 17-32, 108-115, 124-134.
7. Ajith C., Dogra S., Radotra B.D., et al. Primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent individual // J. Eur. Acad. Dermatol. Ven. – 2006. – Vol. 20. – P. 738-9.
8. Woodruff C.A., Hebert A.A. Neonatal primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature // Pediatr. Dermatol. – 2002. – Vol. 19. – P. 439-444.

9. Raad I.I., Hachem R.Y., Herbrecht R., et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions // Clin. Infect. Dis. –2006. – Vol. 42, №10. – P. 1398-403.
10. Segal B. Mouldy oldy: how fungus lives among us // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 2239.
11. Al-Badriyeh D., Heng S.C., Neoh C.E., et al. Pharmacoeconomics of voriconazole in the management of invasive fungal infections // Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res. – 2010. – Vol. 10, №6. – P. 623-36.

*Поступила в редакцию журнала 27.08.2012*

*Рецензент:*



## ОСОБЕННОСТИ КАНДИДОЗА ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Албегова Д.М. (врач-эндоскопист)\*

СПб ГБУЗ «Больница № 46», Санкт-Петербург, Россия

© Албегова Д.М., 2012

*На основании анализа результатов 2496 фиброэзофагогастродуоденоскопий, выполненных пациентам пожилого и старческого возраста, установлена частота выявления кандидоза пищевода – 1,8%. В статье представлены особенности клинических проявлений кандидоза пищевода у пациентов этой группы, а также характеристика наиболее часто встречающихся при этом соматических заболеваний.*

**Ключевые слова:** *Candida*, кандидоз, пищевод, пожилой и старческий возраст

## PECULIARITIES OF ESOPHAGEAL CANDIDOSIS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

Albegova D.M. (physician-endoscopist)

Hospital № 46, St. Petersburg, Russia

© Albegova D.M., 2012

*In the analysis of results 2496 fibrogastroduodenoscopy of elderly and senile patients have been established the frequency of gullet candidosis has composed - 1,8 %. Peculiarities of gullet candidosis clinical displays at patients of this group, and also the characteristic of somatic diseases most often meeting under this have been presented in this article.*

**Key words:** *Candida*, candidosis, elderly and senile age, esophagus

В экономически развитых странах мира имеет место устойчивая тенденция к возрастанию средней продолжительности жизни человека, поэтому большая часть населения этих стран представлена лицами старше 65 лет. Известно, что в пожилом и старческом возрастах пациенты имеют ряд особенностей, приводящих к росту заболеваемости сердечнососудистыми и злокачественными заболеваниями, а также некоторыми оппортунистическими инфекциями (например, онихомикозами). В то же время остается неясным, способствуют ли пожилой и старческий возрасты повышению заболеваемости другими микозами или нет.

Среди всех условно-патогенных грибов наиболее актуальны в общей клинической практике *Candida spp.*, в связи с их широким распространением и способностью в определенных условиях проявлять свой патогенный потенциал [1]. Кандидоз является часто встречающейся формой инвазивного микоза [2]. Инвазию *Candida spp.* чаще наблюдают в участках, где слизистая оболочка представлена многослойным плоским эпителием (например, полость рта, пищевод, наружные гениталии), и значительно реже – в однослойном эпителии (например, бронхи, желудок, кишечник) [3].

Кандидоз – наиболее часто встречающееся инфекционное поражение пищевода, а *C. albicans* является наиболее частым возбудителем кандидоза пищевода. Заболевание характеризуется одинофагией, дисфагией и ретростернальным дискомфортом, может приводить к потере трудоспособности и инвалидизации. В то же время кандидоз пищевода может протекать бессимптомно, но быть причиной диссеминации при инвазивном микозе [4].

Решающую роль в течении кандидоза играет состояние макроорганизма, в первую очередь – эффективность системы антифунгальной резистентности [5]. Согласно эпидемиологическим данным, кандидоз пищевода выявляют у больных общего профиля в 1-2% случаев, у больных сахарным диабетом 1 типа – в 5-10%, у больных СПИД – в 15-30% [6]. Лечение кандидоза пищевода чаще проводят флуконазолом, однако при флуконазол-резистентных вариантах заболевания иногда необходимо назначение так называемых «новых» азолов (например, вориконазола, позаконазола) или эхинокандиновых антмикотиков [7].

Предполагаемыми факторами, увеличивающими риск кандидоза в пожилом и старческом возрастах, являются: инволютивное угасание функций иммунной системы; злокачественные заболевания; бесконтрольное и длительное использование антибиотиков, кортикостероидов, антисекреторных средств и некоторых других препаратов; нарушение трофического статуса различных тканей при атеросклерозе; нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта; атрофия слизистых оболочек; нарушение углеводного обмена [8]. При старении нарушается эффективность функционирования иммунной

\* Контактное лицо: Албегова Диана Маирбековна, тел. 8911-0973344

системы – процесс распознавания собственных и чужеродных антигенов становится менее точным, интенсивность иммунных реакций снижается. Это приводит к появлению характерных для старения иммунопатологических синдромов: иммунодефицита, аутоагрессии и гиперчувствительности [9].

К местным факторам риска кандидоза слизистых оболочек ротоглотки и пищевода относят применение зубных протезов, нарушение функции слюнных желез (ксеростомия) и деструктивно-дегенеративные заболевания полости рта [10]. Ношение зубных протезов вызывает кандидозную инфекцию верхних отделов пищеварительного тракта у 65% пожилых людей, имеющих съемные верхние зубные протезы. По-видимому, к этому приводит формирование особой микросреды ротовой полости, способствующей росту *Candida spp.*, в частности, нарушение кислотно-щелочного баланса и активизация анаэробной бактериобиоты [11].

Инфекции у пожилых людей являются не только наиболее распространенными, но также связаны с высокой заболеваемостью и смертностью. Кроме того, проявления инфекционных заболеваний у пожилых и молодых пациентов часто различаются, затрудняя тем самым диагностику. В таких случаях симптомокомплекс затушевывается проявлениями сопутствующих заболеваний и может расцениваться врачом как старческая депрессия [12].

В то же время уровень общей заболеваемости у пожилых людей (60-74 года) почти в два раза выше, а у лиц старческого возраста (75 лет и старше) – в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста [13].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 2010-2011 гг. нами выполнено 2496 фиброэзофагогастродуоденоскопий (ФГДС) у больных старше 65 лет. У 46 (1,8%) человек был установлен диагноз «кандидоз пищевода», подтвержденный выявлением эндоскопической картины эзофагита, обнаружением псевдомицелия *Candida spp.* при микологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода, при микроскопии цитологических препаратов. Мужчин было 11 (24%), женщин – 35 (76%), средний возраст – 76 лет. Все пациенты были госпитализированы в больницу для обследования в плановом порядке (средний койко-день – 14). Особенностью всех обследованных больных было наличие нескольких сочетанных заболеваний, в первую очередь, болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Показаниями к эндоскопическому исследованию были следующие жалобы пациентов: у 13 (28,3%) – изжога, у 8 (17,4%) – боль в эпигастрии, у 7 (15,2%) – снижение аппетита и массы тела, у 4 (8,7%) – дисфагия. Четыре (8,7%) человека обратились с жалобами на чувство инородного тела в горле, горечь во рту, тошноту, выделение большого количества вязкой слюны. Отметим, что 10 (21,8%) пациентов жалоб, характерных для заболеваний желудочно-кишечного тракта, не предъявляли, но при выполнении скри-

нингового эндоскопического исследования был выявлен кандидоз пищевода.

До ФГДС кандидоз пищевода ни в одном случае клинически заподозрен не был.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При уточнении фармакологического анамнеза показано, что из 46 больных у 31 (67%) возможными факторами риска явились прием следующих лекарственных препаратов: у 13 – системных глюкокортикостероидов, у 8 – антибактериальных препаратов, у 10 – нестероидных противовоспалительных препаратов. Другие 15 человек вышеперечисленные препараты не принимали, а основной патологией у 5 из них были заболевания сердечнососудистой системы, у 3-х – злокачественные новообразования, у 2-х – хроническая обструктивная болезнь легких, у 1 – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 1 – аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, у 1 – хроническое заболевание почек с гидронефрозом, у 1 – сахарный диабет 1 типа в фазе декомпенсации, у 1 – активная фаза вирусного гепатита В.

44 больным определяли индекс массы тела (ИМТ), в результате чего получили следующие данные: у 23 (52,3%) пациентов – избыток массы тела, у 13 (29,5%) – нормальная масса тела, у 7 (15,9%) – ожирение, у 1 (2,3%) – дефицит массы тела.

В целом, независимо от особенностей фармакологического анамнеза, основными заболеваниями у обследованных нами пациентов были: у 17 (37%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, чаще обусловленные атеросклерозом, у 13 (28,3%) – болезни органов дыхания (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких), у 4 (8,7%) – злокачественные новообразования, у 4 (8,7%) – заболевания эндокринной системы (сахарный диабет 1 и 2 типов и аутоиммунный тиреоидит), у 4 (8,7%) – заболевания суставов, у 2 (4,3%) – хроническое заболевание почек, у 1 (2,2%) – вирусный гепатит В, у 1 (2,2%) – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

При эзофагоскопии обращали внимание на наличие фибринозного налета в различных отделах пищевода, а также на такие признаки, как гиперемия, отек и контактная ранимость слизистой оболочки. Отметим, что у 14 пациентов пищевод был вовлечен в поражение тотально, налет в средней и нижней трети выявляли у 9, только в нижней трети – у 7, в верхней и средней трети – у 6, только средняя треть пищевода была поражена у 5 человек.

У 5 больных типичный фибринозный налет в пищеводе отсутствовал, а поводом для получения биоматериала со слизистой оболочки пищевода на гистологическое, цитологическое или бактериологическое исследование послужило наличие других заболеваний, в частности, новообразование желудка и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Сопутствующей и отягощающей патологией у двух из них являлся, в первом случае, полиостеоартроз (пациент длительно получал диклофенак) и, во втором, – рев-

матоидный артрит с длительным приемом глюкокортикостероида (преднизолон) и цитостатического препарата (метотрексат). В другом случае первично диагностировали эрозивный очаговый рефлюкс-эзофагит, но после гистологического исследования диагноз был дополнен кандидозом пищевода.

Стандартным методом диагностики кандидоза пищевода являлся эндоскопический, при котором мы производили забор материала на гистологическое, цитологическое и/или культуральное исследования. В том числе, во время ФГДС в 35 случаях была выполнена браш-биопсия для цитологического исследования (цель – поиск псевдомицелия *Candida spp.*), при этом положительным результат был в 29 (82,9%) случаях, отрицательным – в 6. В 22 случаях проводили щипцовую биопсию для последующего морфологического изучения биоптата слизистой оболочки пищевода, при этом положительный результат (обнаружение инвазии псевдомицелия гриба в эпителиальный слой) был получен в 18 (81,8%) случаях, отрицательный – в 4. Культуральный метод использовали у 23 пациентов, при этом у 15 (65,2%) отмечали рост *Candida albicans*, у 8 – рост дрожжеподобного гриба на диагностической среде отсутствовал.

При эндоскопическом осмотре желудка были выявлены следующие заболевания: у 12 пациентов – гастропатия с атрофией слизистой оболочки, у 7 – эритематозная гастропатия, у 6 – эрозивная гастропатия, у 5 – хроническая язва желудка, у 3 – полип желудка, у 3 – резецированный желудок по поводу язвенной болезни, у 2 – фиксированная диафрагмальная грыжа, у 1 – рак желудка, у 4 – патологических изменений желудка не обнаружили.

Для диагностики хеликобактерной инфекции желудка у 32 человек был выполнен экспресс-тест на наличие *Helicobacter pylori*. Этот тест оказался положительным у 14 (44%) пациентов, а отрицательным – у 18 (56%). Методом окраски слизистой оболочки по Конго-Рот у 23 больных была определена кислотопродуцирующая функция желудка. Выяснили, что 9 (39%) пациентов имели ахлоргидрию, 8 (35%) – нормохлоргидрию, 8 (35%) – гиперхлоргидрию, 1 – гипохлоргидрию.

Всем больным с выявленным кандидозом пищевода были заданы вопросы, касающиеся курения, наличия заед в углах рта, наличия съемных зубных протезов, а также ощущения сухости полости рта (ксеростомии). В результате опроса было показано, что 12 (27%) человек – курят, а 33 (73%) – не имеют этой вредной привычки. Отметим, что 29 (66%) больных кандидозом пищевода имели съемные зубные протезы, а 15 – не имели. На ксеростомию предъявляли жалобы 23 (52%) пациента, а у 21 жалобы на сухость в полости рта отсутствовали. Клинические признаки ангулярного стоматита (частое появление заед в углах рта наблюдали у 3 (7%) больных, а у большинства – 42 (93%) такие изменения отсутствовали.

Главный результат, полученный нами, – это частота диагностированного кандидоза пищевода у больных пожилого и старческого возрастов, составившая 1,8%, что существенно не отличается от частоты встречаемости данного заболевания у больных более молодого возраста в группе общего профиля.

Таким образом, больных пожилого и старческого возраста, несмотря на полиморбидность, отягощенный фармакологический анамнез и предполагаемое возрастное снижение противомикробной резистентности, не относят к группе высокого риска кандидоза пищевода.

В то же время отметим, что несколько чаще кандидоз пищевода выявляли у больных с избыточной массой тела, ксеростомией, наличием съемных зубных протезов, получающих иммуносупрессивную, антибактериальную или терапию нестероидными противовоспалительными препаратами. Важно, что у этого возрастного контингента больных часто отмечали отсутствие «пищеводных» жалоб, что не может служить причиной для исключения кандидозного поражения. По нашему мнению, состояние кислотопродуцирующей функции желудка, курение и факт отсутствия заед в углах рта не ассоциированы с кандидозом пищевода. Также подчеркнем, что наличие у больного дистального эрозивного эзофагита, обычно расцениваемое эндоскопистами как характерный признак гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, не исключает кандидоза пищевода.

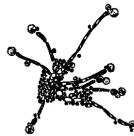
## ЛИТЕРАТУРА

1. Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Глушко Н.И. Адгезивные и антигенные характеристики штаммов *Candida albicans* при поверхностных кандидозах // Успехи мед. микологии. – 2006. – Т. 7. – С. 346.
2. Веселов А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – 6, № 2. – С. 168-185.
3. Шевяков М.А. Стандарты и перспективы фармакотерапии кандидоза органов пищеварения // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – №1-2. – С. 17-20.
4. Llanos Cuentas A., N. de Wet, Suleiman J., Baraldi E., et al. Dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 842-849.
5. Готовский Ю.В. Грибковые инфекции. Диагностика и терапия. Методич. Пособие. – М.: Имедис, 2004. – 128 с.
6. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза пищевода // Фарматека. – 2005. – № 7 (102) – С. 60-63.
7. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей: Учебное пособие. – М.: Премьера, 2007. – 336 с.
8. Weerasuriya N., Snape J. Oesophageal candidiasis in elderly patients: risk factors, prevention and management // Drugs Aging. – 2008. – Vol. 25, №2. – P. 119-30.
9. Цинкернагель Р. Основы иммунологии. – М.: Мир, 2008. – 134 с.
10. Laurent M., Gogly B., Tahmasebi F., Paillaud E. Oropharyngeal candidiasis in elderly patients // Geriatr. Psychol.

- Neuropsychiatr .Vieil. March 1. – 2011. – Vol. 9, №1. – P. 21-8.
11. *Akpan A. and Morgan R.* Oral candidiasis // Postgrad. Med. J. – 2002. – Vol. 78. – P. 455-459.
  12. *Hof H.* Mycoses in the elderly // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 29. – P. 5-13.
  13. *Галиуллин Н.И., Розенцвейг А.К., Яркаева Ф.Ф., Шерпутовский В.Г.* Медицинское обслуживание и лекарственное обеспечение лиц пожилого и старческого возраста в Республике Татарстан. Информ. Материалы. Министерство здравоохранения Республики Татарстан. – Казань: Медицина, 2002. – 24 с.

*Поступила в редакцию журнала 04.09.2012*

*Рецензент: М.А. Шевяков*



# МИКРОМИЦЕТЫ В ЕСТЕСТВЕННОЙ СРЕДЕ ОБИТАНИЯ И В ПОМЕЩЕНИЯХ - ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЛЮДЕЙ

**Доршакова Е.В. (н.с.)\*, Елинов Н.П.  
(проф. кафедры), Павлова И.Э. (н.с.),  
Богомолова Т.С. (зав. лаб.), Чилина Г.А.  
(зав.коллекцией грибов), Васильева Н.В.  
(директор)**

НИИ медицинской микологии им.П.Н. Кашкина  
СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2012

*Известно, что рост микобиоты в жилых и офисных помещениях часто представляет опасность для здоровья людей, вызывая микозы, аллергозы, а также профессиональные и бытовые микотоксикозы. Уровень контаминации стен зданий микромицетами зависит от климатических особенностей местности, в частности температурного режима и влажности. Представляет интерес изучение видового состава и количественных показателей распространенности микромицетов в воздухе и биоповреждениях на строительных и отделочных материалах в помещениях Санкт-Петербурга – города с преобладанием умеренных температур и высокой влажности.*

**Ключевые слова:** микромицеты, патогенность, помещения, токсигенность

## MICROMYCETES IN THE NATURE AND PREMICES – THEIR POTENTIAL DANGER FOR PEOPLE HEALTH

**Dorshakova Ye.V. (scientific collaborator),  
Yelinov N.P. (professor of chair), Pavlova  
Y.Ye. (scientific collaborator), Bogomolova  
T.S. (head of laboratory), Chylina G.A.  
(head of microbial collection), Vasylyeva  
N.V. (director)**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of  
North-Western State Medical University named after I.I.  
Mechnikov, St.Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2012

*It is known that a mycobiota growth in premisses and official premisses represents often danger for people health so far as pathogenic*

\* Контактное лицо: Доршакова Евгения Владимировна  
Тел.: (812) 303-51-40

*and conditionally- pathogenic micromycetes are able to cause mycoses, allergoses and also professional and every day conditions mycoroxicoses. The contamination level of building walls with micromycetes depends from climatis peculiarities of localities, including temperature regime and humidity.*

*The studing of species composition and quantity figures of micromycetes, dispersality in air and biodeteriorations in building and trimming materials in premisses of Saint Petersburg city with predomination of moderate temperatures and high humidity presents interest.*

**Key words:** micromycetes, pathogenicity, premisses, toxigenity

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема биодеструкции микроскопическими грибами городских построек старого и нового типов. Присутствие очагов грибкового поражения стен внутри помещений нередко способствует развитию у людей ряда заболеваний [1-5], которые возникают в результате вдыхания, а также попадания на кожу спор и мицелия микромицетов. Конидии некоторых грибов, попавших в организм респираторным путем, провоцируют аллергические реакции (*Alternaria alternata*, *Aspergillus* sp., *Mucor* spp., *Penicillium* sp.) [6], микотоксикозы (*Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *Chaetomium globosum*, *Stachybotrys chartarum*, *S. chlorochalonata*, *S. echinata*), а у людей с ослабленным иммунитетом – микозы внутренних органов (*Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*) [3-5]. В случаях тактильного контакта со спорами и участками мицелия таких грибов, как *Alternaria alternata*, может начаться заболевание – онихомикоз.

Контаминация зданий микромицетами происходит несмотря на развитие технологий строительства и производства используемых в нем материалов. Высокая способность микромицетов адаптироваться к условиям окружающей среды, образование большого количества спор, обладающих возможностью широкого распространения и длительного сохранения жизнеспособности, способствуют освоению ими новых искусственных экологических ниш.

Важно отметить, что уровень контаминации зданий микромицетами в различных регионах отличается. На него оказывают влияние климатические особенности местности, в частности температура и влажность, а также тип почвы – главной среды обитания грибов в естественных условиях. Почва является основным фактором загрязнения неживых объектов микромицетами. При высыхании ее верхних слоев, возможность загрязнения воздуха грибами, адсорбированными на пылевых частицах, резко возрастает [1].

Контаминация микроскопическими грибами фасадов зданий, а также стен внутри помещений широко распространена в Санкт-Петербурге, где преобладают умеренные температуры воздуха и высокая влажность, обусловленная облачностью и выпадением большого количества осадков (Хромов С.П., Петросянц М.А. Метеорология и климатология, 1994; Зверев А.С. Синоптическая метеорология, 1977).

На территории Санкт-Петербурга наиболее рас-

пространены средне- и сильноподзолистые типы почв, однако также встречаются слабоподзолистые, дерново-подзолистые и болотные. Как было отмечено некоторыми авторами [1], в наибольшей концентрации микромицеты представлены в слабокислых лесных почвах с хорошо выраженной листовой (хвойной) подстилкой. Характерные для Санкт-Петербурга подзолистые почвы бедны перегноем и богаты листовой подстилкой, а также отличаются высокой кислотностью. Среди их микобиоты, активно развивающейся по всему почвенному профилю (порой – до глубины 1 м), доминируют грибы из классов *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Hemiascomycetes*, *Basidiomycetes*. Наибольшее видовое разнообразие в почвах подзолистого типа отмечают среди несовершенных грибов и зигомикетов [7,8]. По частоте встречаемости первое место занимают *Mucor* sp., *Mortierella* sp., *Trichoderma* sp. Микромицеты класса *Ascomycetes* представлены, в основном, родами *Chaetomium* и *Penicillium*. В числе доминантных видов микобиоты дерново-подзолистых почв присутствуют также *Aspergillus* spp. [8].

Известно, что, по мере окультуривания почв, содержание микромицетов в них уменьшается. Некоторые грибы рода *Aspergillus*, а также ряд зигомикетов, являются космополитами, нередко встречающимися как в лесных, так и окультуренных почвах. Их обнаруживают в домашней пыли у жителей городов и сельской местности [1].

При изучении микобиоты городских почв отмечают ряд особенностей: увеличение доли грибов родов *Aspergillus* и *Trichoderma* относительно микромицетов из рода *Penicillium*, а также появление темноокрашенных грибов в зоне промышленных предприятий [9].

В настоящее время почвы городов претерпевают интенсивные техногенные нагрузки, приводящие к снижению интенсивности естественных процессов их самоочищения. В результате этого процесса могут быть созданы условия для активации патогенных и условно-патогенных микромицетов [10-12]. Киреевой Н.А. с группой ученых были проведены исследования микобиоты почв, загрязненных нефтью. В результате показан рост частоты встречаемости потенциальных возбудителей глубоких микозов человека – *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *Fusarium oxysporium*, *F. solani* [12,13]. Типичные представители загрязненных нефтью почв также были потенциальными возбудителями онихомикозов, кератомикозов, системных и диссеминированных микозов, инвазивных аспергиллезов: *Aspergillus sydowi*, *A. candidus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *Fusarium moniliforme*. Более высокие температуры в городах, по сравнению с окружающими их территориями, также являются фактором, способствующим увеличению доли видов потенциально патогенных мицелиальных грибов. Наиболее отчетливо эта тенденция проявляется в городах северных и умеренных широт, где было отмечено возрастание встречаемости *A. niger*, *A. fumigatus*, *A.*

*flavus* и др., а для грибов рода *Penicillium* – видов секции *Biverticillata*, для которых характерно наиболее широкое распространение в южных экосистемах [14].

Для того, чтобы занять искусственную экологическую нишу, микромицетам необходимо наличие в субстрате источников макро- (водород, кислород, углерода, азот), микроэлементов (магний, натрий, кальций, железо, калий, сера, фосфор, хлор), а также ультрамикроэлементов (цинк, медь, йод, фтор, марганец, кобальт, кремний), находящихся в доступной форме для усвоения мицелиальными клетками. Микромицетам, растущим на строительных и отделочных материалах, присущи специфические метаболические процессы. Так, *Aspergillus fumigatus*, *Paecilomyces carneus*, *Stemphylium verruculosum*, *Trichoderma koningii*, обладая фенолоксидазной, пероксидазной и каталазной активностями, способны расщеплять древесностружечные плиты на фенолформальдегидной и карбамидной основе [15]. Особое внимание привлекают к себе микромицеты, рост которых сопровождается продукцией микотоксинов. Микотоксины – вторичные метаболиты, биосинтез которых происходит с участием ферментов – первичных метаболитов [16]. Микотоксины различного химического строения оказывают на организм различные эффекты: нейротоксический, мутагенный, канцерогенный, гепатотоксичный и другие. Токсигенность, или способность к образованию токсичных веществ, – генетически обусловленный признак отдельных видов и штаммов микромицетов. Продукция микотоксинов у грибов может происходить в ответ на действие климатических факторов, в частности температуры и влажности, а также конкурентных взаимоотношений с другими представителями микобиоты.

Таким образом, географическое положение, климат и тип почвы местности населенного пункта оказывают существенное влияние на качественный и количественный состав микромицетов-биодеструкторов, а также на их метаболические процессы.

**Цель исследования** – определить общую концентрацию и видовой состав микроскопических грибов в воздухе и на поверхностях отделочных материалов жилых и офисных помещений Санкт-Петербурга, Ленинградской области.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первоначально состояние отделочных материалов в помещениях оценивали визуально на наличие микогенной контаминации. Полученные данные осмотра записывали в протокол исследования. Затем проводили отбор проб воздуха в центре помещения с помощью аспиратора модели ПУ-1Б. Важно отметить, что за сутки до проведения отбора проб в обследуемых помещениях было исключено проветривание. В случаях выявления очагов биоповреждений, были взяты образцы с их поверхностей для обнаружения микромицетов. Взятие проб с мягкой

и гладкой поверхностей осуществляли ватным тампоном, смоченным в 0,9 % растворе натрия хлорида, а с грубого и шероховатого – скальпелем. Образцы помещали в герметичные упаковки с сопроводительными этикетками. В лабораторных условиях исследуемые образцы, взятые, например, с штукатурки или плиточной затирки, засеивали на сусло-агар и агар Сабуро, а пробы с материалов, содержащих целлюлозу (обои или гипсокартон), – дополнительно на картофельный агар. Чашки Петри с засеянным материалом помещали в термостат. Прорастание жизнеспособных спор микромицетов-контаминантов жилых помещений выявляли при оптимальных для их роста температурных условиях (24-28 °С) в течение 20 дней. Для обнаружения потенциально патогенных штаммов микромицетов, их высевали на питательные среды с последующей экспозицией в термостате при 37 °С [17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2009 по 2011 годы нами было обследовано 77 жилых и офисных помещений Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Пробы были взяты с части обоев, обоев с элементами штукатурки, штукатурки с покраской и других отделочных материалов.

Во всех помещениях, где был проведен отбор проб, имелись нарушения температурно-влажностного режима вследствие протечек с крыш и верхних этажей, а также наличия сырости в подвалах. Биоповреждения зафиксировали в 76 помещениях (99%) Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Максимальное значение общей концентрации микромицетов в воздухе помещений достигало 36000 КОЕ/м<sup>3</sup>. В 23 (30%) обследованных помещений концентрация грибов в воздухе не превышала 500 КОЕ/м<sup>3</sup>, в 19 (25%) составляла 500-1000 КОЕ/м<sup>3</sup>, в 15 (20%) – от 1000 до 3000 КОЕ/м<sup>3</sup>, а в 20 (25%) – более 3000 КОЕ/м<sup>3</sup>. Концентрация микроскопических грибов в соскобах с пораженных поверхностей в помещениях г. Санкт-Петербурга составляла от 1000 до 1000000 КОЕ/г субстрата. Наиболее часто в очагах биопоражений техногенных субстратов (штукатурка, побелка, обои, деревянные конструкции) микромицеты были выявлены в количестве 50000-100000 КОЕ/г.

Среди обнаруженных микромицетов-контаминантов помещений в Санкт-Петербурге наиболее часто высевали *Penicillium* spp. – в 76 (99%) обследованных квартирах. Грибы рода *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. versicolor*, *A. ustus*, *A. ochraceus*) были обнаружены в 54 (70%) квартирах. Менее часто выявляли *Chaetomium* sp. – в 33 помещениях (42,8%), *Stachybotrys chartarum* – в 11 (14%), а также *Aureobasidium pullulans*, *Alternaria* sp., *Acremonium* sp., *Rhizopus* sp., *Tritirachium* sp., *Trichoderma* sp., *Cladosporium* sp., *Scopulariopsis* sp., *Rhodotorula* sp., *Candida* sp. – в незначительном количестве.

Среди контаминантов строительных и отделочных материалов обследованных зданий наблюдали

микромицеты – потенциальные возбудители инвазивных микозов: *A. niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, включенные в III-IV группы патогенности микроорганизмов («Санитарные правила СП 1.3.2322-08», утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2008 г. №4; Приложение №1). Из них наиболее часто, в 39 помещениях (50,5%), выявляли *A. niger*. В образцах биоповреждений штукатурки *A. niger* были обнаружены в 39 (12,32%) помещениях, на обоях – в 12, на деревянных изделиях – в 2 и на гипсокартоне – в 2. Максимальная концентрация *A. niger* в поврежденном материале составляла 3500 КОЕ/г.

*A. flavus* наблюдали в очагах биопоражений 13 (10%) помещений. Рост их был отмечен нами на гипсокартоне (в 4 помещениях), штукатурке (в 3), бумажных обоях (в 3), виниловых обоях (в 1), деревянных конструкциях (в 1), а также на кирпичной кладке на глубине 5 см. Микромицеты *A. fumigatus* имели место в 15 (11,55%) помещениях, в 9 из которых их рост происходил на штукатурке, в 4 – на обоях и в 2 – на деревянных конструкциях. Концентрация *A. fumigatus* в исследуемых образцах составляла до 200 КОЕ/г.

Внутри помещений также были обнаружены следующие токсинообразующие микромицеты: *A. versicolor*, *Stachybotrys chartarum*, *Chaetomium globosum*. Отделочные материалы были контаминированы *A. versicolor* в 25 помещениях (32,5%). На штукатурке их высевали в 17 случаях, на обоях – в 7 и на гипсокартоне – в 1. Максимальная концентрация *A. versicolor* достигала 190000 КОЕ/г.

*S. chartarum* были выявлены в 11 (8,47%) помещениях: в 5 случаях – в очагах биоповреждений на штукатурке, в 4 – на обратной стороне обоев, в 2 – на гипсокартоне. Наибольшая концентрация *S. chartarum* в исследуемых образцах составляла 250000 КОЕ/г.

Рост *C. globosum* наблюдали в 33 (42,8%) помещениях. Очаги биоповреждений этими грибами в 18 помещениях находились на штукатурке под гипсокартонном или под обоями, в 7 – на гипсокартоне, в 6 – на обоях, в 1 – на деревянных конструкциях, а также в 1 – на кирпичной кладке. Максимальная концентрация *C. globosum* в соскобах с пораженных материалов была сравнительно высокой – 70000 КОЕ/г.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования показано, что в условиях повышенной влажности, в 99% случаев, происходила контаминация стен внутри помещений микромицетами. Неблагоприятное воздействие микромицетов-контаминантов жилых и офисных помещений на здоровье людей в настоящее время зафиксировано в «Руководстве ВОЗ по качеству воздуха в помещениях: сырость и плесень», изданном в 2009 году: «Участки разрастания плесневых грибов на отделочных материалах внутри помещений представляют собой потенциальную опасность для здо-

ровья проживающих, и люди, длительное время находящиеся в помещениях, отличающихся сыростью и наличием плесени, подвержены повышенному риску респираторных заболеваний, инфекций дыхательных путей, а также обострений бронхиальной астмы». Общепринятые нормативы содержания грибов в воздушной среде жилых и офисных помещений отсутствуют в настоящее время, однако некоторые специалисты условной нормой этого показателя считают 500 КОЕ/м<sup>3</sup> (Н.П. Елинов «БАН: 10 лет после пожара», 1999. – С. 207-217). Уровень загрязнения воздуха микромицетами в 70% обследованных нами помещений был довольно высоким, превышающим 500 КОЕ/м<sup>3</sup>. Обращает на себя внимание наиболее высокая степень контаминации (более 3000 КОЕ/м<sup>3</sup>), выявленная в 25% обследуемых помещений. Примечательно, что в числе обследованных помещений г. Перми, где также доминируют подзолистые и дерново-подзолистые типы почв, а климат характеризуется повышенной влажностью и умеренными температурами, столь высоких показателей микогенной контаминации не обнаруживали [18]. В воздухе помещений г. Перми, где присутствовали нарушения температурно-влажностного режима, следы протечек и видимые поражения отделочных материалов биологическими агентами, учеными были отмечены максимальные количества микромицетов в воздухе, находящиеся в пределах 407-1273 КОЕ/м<sup>3</sup> [18]. Исследуя обсемененность микромицетами пораженного строительного-отделочного материала, исследователи г. Перми выявляли концентрацию микромицетов в пределах 125670-2986500 КОЕ/г субстрата. Данные количественные показатели превышает таковые, зафиксированные нами в помещениях Санкт-Петербурга (1000 до 1000000 КОЕ/г). По частоте встречаемости в Перми также доминировали *Penicillium* spp. и *Aspergillus* spp., однако в больших количествах были обнаружены микромицеты рода *Cladosporium*, встречаемость которых в Санкт-Петербурге была низкой. Расхождения результатов названных исследований в г. Санкт-Петербурге и г. Перми могут являться результатом различия применяемых методов. Сотрудники Естественнонаучного института ПГУ отбор проб воздуха проводили седиментационным методом путем экспозиции чашек Петри с селективной агаризованной средой Чапека-Докса в течение 60 минут, а сотрудники НИИ медицинской микологии использовали аспиратор. Вследствие применения метода седиментации не все споры микромицетов осаждаются из воздуха на питательные среды в чашках Петри. Согласно результатам исследования, ранее проведенным сотрудниками НИИ медицинской микологии (Елинов Н.П. и др. «Руководство по лабораторным занятиям по микробиологии», 1988), показано, что осевшие микроорганизмы за 10 минут содержатся не в 10 литрах воздуха, как считали ранее, а в 3 литрах. Ученые из Перми использовали среду Чапека-Докса, а научные сотрудники из г. Санкт-Петербурга – универсальную среду

для микромицетов – Сабуро и сусло-агар. Возможно, не все осевшие на чашках Петри споры проросли на среде Чапека-Докса.

При рассмотрении качественного состава агентов биодеструкции помещений Санкт-Петербурга было обнаружено его соответствие представителям почвенной микобиоты города. Так, типичные обитатели подзолистых почв *Penicillium* sp. присутствовали в 76 (99%) жилых и офисных помещениях Санкт-Петербурга, а микромицеты рода *Aspergillus*, доминирующие в дерново-подзолистых почвах, – в 54 (70%). Преобладание микромицетов родов *Penicillium* и *Aspergillus*, обнаруженных в 60% и 30% случаев соответственно, было выявлено в казармах военнослужащих Санкт-Петербурга сотрудниками Военно-медицинской академии [19].

Необходимо принять во внимание, что многие виды *Penicillium* spp. являются источниками аллергенов, а некоторые представители рода *Aspergillus* способны вызывать микозы и продуцировать микотоксины [1-3].

*A. niger*, обнаруженный в 39 (30%) помещениях, наиболее часто наблюдали в образцах штукатурки (16 случаев), а также в смывах с обоев (12 случаев). Известно, что *A. niger* способен вызывать микоз, а некоторые штаммы могут проявлять таксигенную активность. Наиболее опасными микотоксинами *A. niger* являются: фумонизины В2, В4 и охратоксин, продуцируемые им при росте на продуктах питания (кофейные бобы, виноград). Было показано, что фумонизин В2 обладает ярко выраженными канцерогенными свойствами, а фумонизин В4, также являясь канцерогеном, проявляет цитотоксическую активность [20, 21]. Охратоксин А обладает гепатотоксичным и нефротоксичным действиями [22]. *A. flavus* в очагах биопоражений встречали гораздо реже, чем *A. niger*, – в 13 (10%) помещениях. Рост их в большинстве случаев отмечали на гипсокартоне (в 4 помещениях) и штукатурке (в 3), в то время как контаминация ими обоев была минимальной (в 1). Максимальная концентрация этих грибов в соскобах с техногенных субстратов была небольшой (200 КОЕ/г), по сравнению с таковым показателем для *A. niger* (360 КОЕ/г). Известно, что *A. flavus* способен вызвать аспергиллез у иммунокомпрометированных лиц, а также вырабатывать афлатоксины, которые обладают сильным канцерогенным эффектом и способны действовать практически на все компоненты клетки (плазматические мембраны, ядро, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, лизосомы). Было выявлено, что *A. flavus* активно производит афлатоксины при 28-32 °С и относительной влажности субстрата 17-18,5% [22].

Контаминацию строительных и отделочных материалов *A. fumigatus* наблюдали в 16 квартирах. Наиболее часто микромицетами была поражена штукатурка (9 квартир). Максимальная концентрация *A. fumigatus* в образцах биоповреждений была относительно высокой – 3500 КОЕ/г. *A. fumigatus*,

являющийся наиболее частым возбудителем бронхолегочного аспергиллеза, способен продуцировать глиотоксин, оказывающий иммуносупрессорный эффект, а также действующие на нервную систему треморгеновые микотоксины: фумитреморгин С, веррукулоген [23, 24].

Наличие биоповреждений *A. versicolor* мы отмечали в 25 помещениях (32,5%). В большинстве случаев его находили на штукатурке (17 квартир). Количество *A. versicolor* в отделочных материалах достигало 190000 КОЕ/г. *A. versicolor* известен как потенциальный возбудитель микотоксикозов благодаря способности выделять стеригматоцистин – дерматотоксичное, тератогенное вещество и циклопиазоновую кислоту, обладающую треморгеным, гепатотоксичным и нефротоксичным действиями [25,26].

В 33 (48%) помещений был обнаружен рост *Chaetomium globosum* – продуцента хетаминов, хетоглобозин [27-29] и стеригматоцистина [26]. Известно, что хетоглобозин вызывает атрофию ткани мозжечка. При микотоксикозе, вызванном микотоксинами *C. globosum*, происходит тремор мышц и нарушение координации движений. Эти токсины вырабатываются преимущественно при росте гриба на гипроке и других материалах, содержащих целлюлозу. При исследовании 794 штаммов *C. globosum*, выделенных из строительных и отделочных материалов помещений, показана способность 49% из них вырабатывать хетоглобозин [27]. Таким образом, люди, находящиеся внутри зданий, в частности обследованных нами помещений, где присутствуют очаги контаминации *C. globosum*, подвергнуты большому риску развития микотоксикозов.

*S. chartarum*, обнаруженные в 8,47% помещений в образцах элементов отделки, достигали максимальной концентрации 250000 КОЕ/г. Как известно, не-

которые штаммы *S. chartarum* способны продуцировать микотоксины трихоеценового ряда и атраноны [28, 29,30]. Трихотеценовые микотоксины обладают цитотоксическим и нейротоксичным действиями. О токсичных эффектах атранонов известно лишь то, что они могут вызывать раздражения слизистых оболочек респираторного тракта. Микотоксины *S. chartarum* вызывают стахиботриотоксикоз, симптомами которого являются раздражения слизистых оболочек глаз, носа, зева, бронхов, головная боль, повышение температуры, диарея, дерматиты, общая слабость. У младенцев заболевание характеризуется тяжелыми поражениями легких с кровотечениями и гемосидерозом.

## ВЫВОДЫ

1. В результате микологического обследования помещений Санкт-Петербурга обнаружили большую распространенность и высокий уровень контаминации микромицетами помещений, имеющих нарушения температурно-влажностного режима.

2. Преобладание *Penicillium* spp. и *Aspergillus* spp., в числе – микромицетов-биодеструкторов, отражает сходства состава представителей почвенной микробиоты и техногенных субстратов.

3. Возрастание числа условно-патогенных микромицетов *A. niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. versicolor* в элементах отделки жилых и офисных помещений Санкт-Петербурга можно связать с изменениями условий в естественной среде обитания вышеназванных микромицетов вследствие негативного антропогенного воздействия.

4. Большое количество токсигенных микромицетов *A. versicolor*, *S. chartarum*, *C. globosum* в помещениях представляет возможную угрозу развития микотоксикозов у людей.

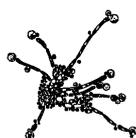
## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Н.В., Елинов Н.П. Микроорганизмы-контаминанты и патогены – индукторы процессов старения бытовых помещений и помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей : (учебное пособие) /Под ред. Н.П. Елинова. – СПб.: КОСТА, 2009. – 224 с.
2. Васильев О.Д., Гоик В.Г., Пацюк Н.А. и др. Плесневые грибы жилых помещений Санкт-Петербурга // Проблемы Укрепления Здоровья и Профилактика Заболеваний. – 2004. – С. 44.
3. McGinnis M.R. Pathogenesis of indoor fungal disease // Medical Mycology. – 2004. – Vol. 42. – P. 107-118.
4. Суханова Ю.А. Микромицеты-контаминанты бытовых помещений: Автореф. дисс...канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 23 с.
5. Климко Н.Н., Богомолова Т.С., Васильева Н.В. и др. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – №2. – С. 17-21.
6. Действие высокоинтенсивных физических факторов на зародышевые структуры патогенных и вредных микромицетов // Фундаментальные науки и практика: Проблемы и перспективы современной медицины, биологии и экологии. – Томск, 2010. – Т. 1, №4.
7. Хабибуллина Ф.М. Микологическая характеристика подзолистых и болотно-подзолистых почв // Микология и криптогамная ботаника в России: традиции и современность. Мат-лы III Междунар. конф., посвященной 100-летию организации исследований по микологии и криптогамной ботанике в Ботаническом институте им. В.Л. Комарова РАН. – СПб.: Изд-во СПбГХФА, 2000. – С. 270-273.
8. Хабибуллина Ф.М. Почвенная микробиота естественных и антропогенно нарушенных экосистем северо-востока европейской части России: Автореф. дисс...док. биол. наук. – Сыктывкар, 2009. – 40 с.
9. Бакаева М.Д., Климина И.П., Киреева Н.А., Дубовик И.Е. Влияние условий городской экосистемы на аэрофильные микроскопические грибы древесной коры // Вестник ОГУ. – 2010. – Т. 108. – №2.
10. Иванова А.Е., Суханова И.С., Марфенина О.Е. Функциональное разнообразие микроскопических грибов в городских почвах разного возраста формирования // Микология и фитопатология. – 2008. – Т. 42, №5. – С. 450-460.
11. Ананьева Н.Д. Микробиологические аспекты самоочищения и устойчивости почв. – М.: Наука, 2003. – 223 с.

12. Киреева Н.А., Бакаева М.Д., Галимзянова Н.Ф. Накопление условно патогенных микромицетов в нефтезагрязненных почвах и при рекультивировании // Успехи медицинской микологии. – 2005. – Т.5. – С. 70.
13. Киреева Н.А., Бакаева М.Д., Галимзянова Н.Ф. Влияние нефтепродуктов на комплекс почвенных микромицетов // Микология и фитопатология. – 2004. – Т. 38, № 1. – С. 27-33.
14. Марфенина О.Е., Фомичева Г.М., Кулько А.Б. Экологические условия развития потенциально патогенных мицелиальных грибов // Успехи медицинской микологии. – 2005. – Т.5. – С. 74.
15. Рубцова. Ю.П. Участие микроскопических грибов в биоповреждении древесностружечных плит: Автореф. дисс... канд. биол. наук. – Нижний Новгород, 2005. – 23 с.
16. Елинов Н. П. Токсигенные грибы в патологии человека // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – Т. 4, №4. – С. 3-7.
17. Павлова И.Э., Богомолова Т.С., Чилина Г.А. и др. Микобиота жилых и офисных помещений в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т.14, №2. – С. 118.
18. Александрова Г.А., Кирьянова И.Н., Брессен А.П. и др. Микромицеты в жилых помещениях г. Перми // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т.14, №2. – С. 54.
19. Андреев В.А., Клецко Л.И., Петрова Е.А. и др. Микологическая обсемененность воздушной среды жилых помещений военнослужащих // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т.13, №2. – С. 60.
20. Nielsen K.F., Mogensen J.M., Johansen M., et al. Review of secondary metabolites and mycotoxins from the *Aspergillus niger* group // Anal. Bioanal. Chem. – 2009. – Vol. 395, №5 – P.1225-1242.
21. Frisvad J.C., Smedsgaard J., Samson R.A., et al. Fumonisin B2 production by *Aspergillus niger* // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55, №23. – P. 9727-9732.
22. Жуленко В.Н., Рабинович М.И., Таланов Г.А. Ветеринарная токсикология. – М.: Колос, 2004. – 384 с.
23. Larsen T.O., Smedsgaard J., Nielsen K.F., et al. Production of mycotoxins by *Aspergillus lentulus* and other medically important and closely related species in section *Fumigati* // Med. Mycol. – 2007. – Vol.45, №3. – P. 225-232.
24. Lewis R.E., Wiederhold N.P., Lionakis M.S., et al. Frequency and species distribution of gliotoxin-producing *Aspergillus* isolates recovered from patients at a tertiary-care cancer center // Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, №12. – P. 6120-6122.
25. Engelhart S., Loock A., Skutlarek D., et al. Occurrence of toxigenic *Aspergillus versicolor* isolates and sterigmatocystin in carpet dust from damp indoor environments // Appl. Environ. Microbiol. – 2002. – Vol. 68, №8. – P. 3886-3890.
26. Rank C., Nielsen K.F., Larsen T.O., et al. Distribution of sterigmatocystin in filamentous fungi // Fungal Biol. – 2011. – Vol. 115, №4. – P. 406-420.
27. Fogle M.R., Douglas D.R., Jumper C.A., Straus D.C. Growth and mycotoxin production by *Chaetomium globosum* // Mycopathologia. – 2007. – Vol. 164. – P. 49-56.
28. Pestka J.J., Yike I., Dearborn D.G., et al. *Stachybotrys chartarum*, trichothecene mycotoxins and damp building – related illness: new insights into a public health enigma // Toxicological sciences. – 2008. – Vol. 104. – P. 4-26.
29. Cameron D.G. Toxicity profile of *Stachybotrys chartarum* // A Thesis In Environmental toxicology/ Submitted to the Graduate Faculty of Texas Tech University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of science. – 2009.
30. Доршакова Е.В. Морфолого-физиологические особенности токсинообразующих грибов - биодеструкторов из рода *Stachybotrys* // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, №3. – С. 13-21.

Поступила в редакцию журнала 17.09.2012

Рецензент: А.В.Соболев



# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ZYGOMYCETES ИЗ РОССИЙСКОЙ КОЛЛЕКЦИИ ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ ПО НУКЛЕОТИДНЫМ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМ рДНК

Михайлова Ю.В. (н.с.), Полищук А.Г. (зав. лаб)\*

НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© Михайлова Ю.В., Полищук А.Г., 2012

С помощью ДНК секвенирования<sup>\*\*</sup> ITS и D1/D2 районов гена рРНК были идентифицированы 22 изолята патогенных зигомикетов из Российской коллекции патогенных грибов НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. В 96% случаев генетическая (на основе секвенирования) и фенотипическая идентификация совпали на уровне рода, в 82% случаев – на уровне вида. В статье обсуждены возможные причины несовпадения фенотипической и молекулярной идентификации. Методом секвенирования уточнили видовую принадлежность тех представителей семейств *Cunninghamellaceae* и *Syncephalastraceae*, которые фенотипически были определены только до рода.

**Ключевые слова:** ДНК секвенирование, идентификация медицински значимых зигомикетов

## MOLECULAR IDENTIFICATION OF ZYGOMYCETES FROM RUSSIAN COLLECTION OF PATHOGENIC FUNGI BASED ON FUNGAL RIBOSOMAL DNA SEQUENCE DATA

Mikhaylova Y.V. (scientific collaborator), Polischouk A.G. (head of the laboratory)

\* Контактное лицо Полищук Анна Генриховна  
Тел.: (812) 303-51-40

\*\* Существует разночтение в написании слова «секвенирование» от англ. *sequence* [ˈsi:kwəns] и «секвенирование», из них первое правильное, второе – нет, но ряд исследователей в России и других странах предпочитают писать «секвенирование» (гл. редактор Н.П.Елинов).

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Mikhaylova Y.V., Polischouk A.G., 2012

Twenty two *Zygomycetes* isolates from Russian collection of pathogenic fungi of Kashkin Research Institute of Medical Mycology were identified by DNA sequence analysis of the ITS and D1/D2 regions of their rRNA gene. The results of molecular and phenotypic identifications were concordant at the genus level in 96% of cases and at the species level in 82% of cases. Possible reasons for discrepancy between the results of phenotypic and molecular identifications are discussed. DNA sequence analysis enabled us to identify the isolates belonging to *Cunninghamellaceae* and *Syncephalastraceae* to the species level, while it was not achieved using phenotypic analysis.

**Key words:** DNA-sequencing, identification of clinically relevant *Zygomycetes*

## ВВЕДЕНИЕ

Мукормикоз (зигомикоз) – это тяжелая инвазивная инфекция, вызываемая грибами порядка *Mucorales*. Она стоит на третьем месте по распространенности среди инвазивных микозов после аспергиллёза и кандидоза. В группу риска попадают онкогематологические больные, пациенты с персистирующей нейтропенией, диабетическим кетоацидозом, подверженные длительной терапии кортикостероидами, дефероксамином, недоношенные новорожденные дети с очень низкой массой тела, люди с травмами и ожогами, а также лица, перенесшие операции по трансплантации [1,2]. Возбудители мукормикоза, зигомикеты резистентны к большинству антифунгальных препаратов, причем степень резистентности варьирует в зависимости от их видовой принадлежности [3,4].

Эпидемиологическая обстановка по возбудителям зигомикоза различается в разных странах. Во Франции преобладают *Rhizopus oryzae* (49%) и *Lichtheimia* spp. (29%), за которыми следуют *Rhizomucor pusillus* и *Cunninghamella* spp. (по 7%), *Saksenaeva vasiformis* (3%), *Mucor circillenioides* (3%) и *Apophysomyces elegans* (2%) [5]. В США на первом месте среди возбудителей зигомикоза находятся также грибы рода *Rhizopus* (67%), за ним следуют *Mucor* spp. (16%), *Cunninghamella* (6%) и *Lichtheimia* (5%), *Rhizomucor* (4%) и *Apophysomyces* (3%) [6]. Среди онкогематологических пациентов в Санкт-Петербурге также преобладали случаи зигомикоза, вызванные *Rhizopus* (50%), на втором месте – *Rhizomucor* (30%), на третьем – *Lichtheimia corymbifera* (20%) [7].

Классическим методом идентификации зигомикетов в культуре является их фенотипическая характеристика по морфологическим признакам. Однако точная морфологическая характеристика трудна и часто требует экспертизы опытного миколога [8]. По данным недавнего исследования, частота неверных видовых фенотипических идентификаций достигает 20% [9].

Преодолеть ограничения, связанные с морфологическим определением зигомикетов, помогает использование молекулярных методов идентификации

Таблица 1.

Список использованных в работе штаммов *Zygomycetes*

№ пп	Штамм	Вид	Информация о культуре
Штаммы, полученные РКПГ из зарубежных коллекций			
1	РКПГФ 60	<i>Absidia coerulea</i> Bainier	Поступил из Японии в 1967 г., ИФ, Осака
2	РКПГФ 63	<i>Absidia coerulea</i>	Поступил из Японии в 1967 г., ИФ, Осака
3	РКПГФ 62	<i>Absidia cylindrospora</i> Hagem	Поступил из Японии в 1967 г., ИФ, Осака
4	РКПГФ 61	<i>Lichtheimia corymbifera</i> (Cohn) Vuill. (= <i>Absidia lichtheimii</i> (Lucet & Costantin) Lendn.)	Поступил из Японии в 1967 г., ИФ, Осака
5	РКПГФ 30	<i>Rhizomucor pusillus</i> (Lindt) Schipper	Поступил из США в 1967 г., штамм В 115
6	РКПГФ 1048	<i>Rhizopus oryzae</i> Went & Prins. Geerl.	Поступил из Belgian Coordinated Collection of Microorganisms Institute of Hygiene and Epidemiology, Mycology
Штаммы, полученные РКПГ из российских коллекций			
7	РКПГФ 29	<i>Mucor racemosus</i> Bull.	Поступил из ЛХФИ в 1960 г.
8	РКПГФ 31	<i>Mucor racemosus</i> f. <i>chibinensis</i> (Neophyt.) Schipper	Поступил из ЛХФИ в 1960 г.
9	РКПГФ 35	<i>Mucor racemosus</i>	Поступил из ВИЗР в 1961 г.
10	РКПГФ 72	<i>Mucor plumbeus</i> Bonord.	Поступил с кафедры низших растений ЛГУ в 1977 г.
11	РКПГФ 845	<i>Rhizopus stolonifer</i> (Ehrenb.) Vuill. (= <i>Rhizopus nigricans</i> Ehrenb.)	Штамм поступил из ГИСК им. Тарасевича, (Москва) в 1990 г.
Штаммы, выделенные в НИИ Медицинской микологии им. П. Н. Кашкина			
12	РКПГФ 158	<i>Rhizomucor pusillus</i>	Пациент, культура высеяна из тромба легочной артерии, 1986 г.
13	РКПГФ 154	<i>Rhizopus stolonifer</i> (= <i>R. nigricans</i> )	Культура высеяна из воздуха, НИИ гидролиза, 1986 г.
14	РКПГФ 178	<i>Cunninghamella elegans</i> Lendn.	Пациент с хроническим бронхитом, Культура получена из образца мокроты
15	РКПГФ 37	<i>Syncephalastrum</i> J. Schröt. sp.	Культура выделена из циновок, 1992 г.
16	РКПГФ 1380	<i>Syncephalastrum</i> sp.	Пациент 19 лет, с лейкезом, культура из промывных вод бронхов
17	РКПГФ 1341	<i>Rhizomucor pusillus</i>	Пациент 21 г, острый лимфобластный лейкоз, культура получена из мокроты 2010 г.
18	РКПГФ 1379	<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i> (Saito) Schipper & Stalpers	Пациент с нейробластомой
19	РКПГФ 1456	<i>Lichtheimia corymbifera</i> (= <i>Absidia lichtheimii</i> )	Пациент (11 лет), с апластической анемией, культура получена из образца легкого, 2011 г.
20	РКПГФ 1493	<i>Lichtheimia corymbifera</i> (= <i>Absidia lichtheimii</i> )	Пациент, 2012 г.
21	РКПГФ 1507	<i>Lichtheimia corymbifera</i> (= <i>Absidia lichtheimii</i> )	Пациент, культура высеяна из носовой полости, 2012 г.
22	РКПГФ 1497	<i>Rhizopus microsporus</i> Tiegh.	Пациент, культура высеяна из бронхоальвеолярного лаважа, 2012 г.

и, в особенности, ДНК секвенирование. Для надежной молекулярной идентификации, ДНК штрихкодирования необходимо использовать те фрагменты геномной ДНК микромицетов (ДНК-мишени), варьирование нуклеотидных последовательностей которых минимальное внутри вида и максимальное – между видами. Различными исследовательскими группами были оценены результаты штрихкодирования зигомицетов с использованием фрагментов генов, кодирующих 18S- и 28S- субъединицы рибосомальной РНК, гена актина, гена фактора элонгации 1-альфа, гена лактат дегидрогеназы, гена цитохрома b и некоторых других [10-14]. Институтом клинических и лабораторных стандартов США (англ. The Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSI) для идентификации зигомицетов до рода и в некоторых случаях до вида (например, в случае с *Rhizopus* spp.) рекомендовано использование последовательности внутреннего транскрибируемого спейсера (англ. internal transcribed spacer, ITS) рибосомальной ДНК. D1/D2 фрагмент 28S субъединицы рибосомальной ДНК предлагают использовать в качестве альтернативной ДНК-мишени для идентификации зигомицетов до вида [15].

Цель нашего исследования – молекулярно-генетическая характеристика чистых культур зигомицетов из Российской коллекции патогенных грибов НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина методом ДНК секвенирования и сравнение полученных данных с результатами морфологического анализа микромицетов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Культуры микромицетов

В работе были использованы штаммы микромицетов из Российской коллекции патогенных грибов НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (табл. 1). Грибы фенотипически идентифицировали с помощью микроскопии, при необходимости, проводили посев при разных температурах. Микромицеты выращивали на агаре Сабуро.

### Выделение ДНК

Для выделения ДНК использовали десятидневные культуры. Для выделения геномной ДНК было протестировано несколько методов: реагент PrepManUltra (Applied Biosystems, США), наборы «Сорб-С» (Амплиценс, Москва), «DiamondDNA» (DiamondDNA, Барнаул) и модифицированная методика Дойла и Дойла [16]. Фрагменты мицелия измельчали с помощью интенсивного встряхивания на вортексе со стеклянными шариками 5 мм (Sigma, США). Далее ДНК выделяли с помощью коммерческих наборов, согласно инструкциям производителя, или методом Дойла и Дойла. Для выделения ДНК по методу Дойла и Дойла измельченный мицелий инкубировали с экстракционным буфером (2% цетилтриметиламмонийбромид, 1.4 М NaCl, 20 мМ ЭДТА, 100 мМ Трис-НCl, pH 8,0) в течение ночи при 65 °С. Далее проводили экстракцию хлороформ-изо-

амиловой (24:1) смесью в течение 15 мин., после чего центрифугировали 10 мин. при 12 000 об/мин. на микроцентрифуге MiniSpin (Eppendorf). ДНК осаждали изопропанолом при +4 °С, после чего концентрировали центрифугированием в течение 10 мин. при 12 000 об/мин. Полученный осадок дважды промывали 70% этанолом, высушивали и растворяли

в буфере TE (Амплисенс, Москва). Концентрацию выделенной ДНК измеряли на флуориметре Qubit (Invitrogen, США).

*Секвенирование*

Молекулярно-генетическую идентификацию с помощью секвенирования ДНК проводили согласно рекомендациям Института Клинических и Лабораторных стандартов США (CLSI, 2008). Идентификация основывалась на определении нуклеотидной последовательности ITS и D1/D2 фрагментов рибосомальной ДНК. Для амплификации района ITS в качестве прямого праймера использовали ITS-1 или ITS-5, обратного – праймер ITS-4 [17]. Для амплификации района D1/D2 применяли прямой праймер NL-1 и обратный – NL-4 [18]. ПЦР проводили в 50 мкл смеси, содержащей 0,2 мМ дНТФ (СибЭнзим, Новосибирск), 20 пкмоль каждого праймера (Синтол, Москва), 2,5 е.а. Таq-полимеразы (Синтол, Москва), 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub> (Синтол, Москва) и 2 нг геномной ДНК, если не оговорено иначе. Протокол амплификации: стартовая денатурация 3 мин. – 95 °С, 30 циклов (30 сек. – 95 °С, 30 сек. – 50 °С, 1 мин. 10 сек. – 72 °С), финальная элонгация 10 мин. – 72 °С. Полученные фрагменты разделяли с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле в трис-борат-ЭДТА буфере в присутствии бромистого этидия и визуализировали в УФ-свете. ПЦР-продукты очищали с помощью набора для очистки ДНК «Омникс» (Омникс, Санкт-Петербург)

Секвенирование ДНК выполняли по методу Сэнджера на генетическом анализаторе ABI Prizm 3500 (Applied Biosystems, США). Реакцию проводили с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) в объеме 10 мкл, согласно рекомендациям производителя. Очистку от терминирующих аналогов нуклеотидов осуществляли набором BigDye XTerminator Purification Kit (Applied Biosystems, США). Секвенирование выполняли в обоих направлениях. Идентификацию проводили в соответствии с критериями CLSI (2008). Все несоответствия между фенотипической и молекулярно-генетической идентификациями были проверены повторным секвенированием.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Для установления видовой принадлежности коллекционных изолятов зигомицетов была проведена амплификация регионов рДНК, включающих следующие последовательности: ITS-ген 5,8S рРНК-ITS2 (далее – ITS) и домены D1/D2 гена 28S рРНК (далее – D1/D2). Амплифицированные последовательности были секвенированы. Из проанализированных 22 чистых культур ITS последовательности были получены для 21. Не удалось амплифицировать ITS последовательность культуры *R. stolonifer* РКПГФ 845, несмотря на то, что ПЦР была повторена несколько раз с разными пассажами микромицета и разными методами выделения ДНК. Так как амплификация D1/D2 с этой культурой проходила успешно, то при-

чин сомневаться в качестве ДНК нет. Отсутствие амплификации можно объяснить либо мутациями в месте «посадки» праймеров, либо образованием вторичных структур, которые мешают работе ДНК-полимеразы. Решить проблему с секвенированием ITS *R. stolonifer* может помочь использование двух дополнительных пар праймеров к данной последовательности [20]. D1/D2 амплифицированные последовательности были получены для всех 22 культур. Нуклеотидные последовательности ITS депонированы в базе данных Genbank Национального Центра Биотехнологической Информации США (англ. National Center for Biotechnology Information [NCBI]) (номера в базе данных с JX661042 по JX661057).

Все секвенированные последовательности были сравнены с ITS и D1/D2 последовательностями базы GenBank с помощью алгоритма BLAST. Результаты этого анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2.

**Сравнение результатов молекулярной (секвенирование) и фенотипической идентификации Zygomycetes**

Фенотипическая идентификация	ДНК секвенирование	
	ITS	D1/D2
<b>Mucoraceae</b> Dumort.		
<i>Absidia coerulea</i> РКПГФ 63 РКПГФ 60	+ +	+ +
<i>Absidia cylindrospora</i> РКПГФ 62	+ <i>Absidia</i> sp.	
<i>Mucor racemosus</i> РКПГФ 29 РКПГФ 35	+ <i>M. circinelloides</i>	+ <i>M. circinelloides</i>
<i>Mucor racemosus</i> f. <i>chibinensis</i> РКПГФ 31	+ <i>M. racemosus</i>	+ <i>M. racemosus</i>
<i>Mucor plumbeus</i> РКПГФ 72	+ <i>M. plumbeus</i> , <i>M. racemosus</i>	+ <i>M. plumbeus</i> , <i>M. racemosus</i>
<i>Rhizomucor pusillus</i> РКПГФ 30 РКПГФ 1341 РКПГФ 158	+ + <i>R. microsporus</i>	+ + <i>R. microsporus</i>
<i>Rhizopus microsporus</i> РКПГФ 1379 РКПГФ 1497	<i>R. oryzae</i> +	<i>R. oryzae</i> +
<i>Rhizopus oryzae</i> РКПГФ 1048	+	+
<i>Rhizopus stolonifer</i> (= <i>nigricans</i> ) РКПГФ 154 РКПГФ 845	+ -	+ +
<b>Lichtheimiaceae</b> Kerst. Hoffm., Walther & K. Voigt		
<i>Lichtheimia corymbifera</i> (= <i>Absidia lichtheimii</i> ) РКПГФ 1456	+ <i>L. corymbifera</i> , <i>L. ramosa</i>	+
РКПГФ 1493	+	+
РКПГФ 1507	+	+
РКПГФ 61	<i>A. coerulea</i>	<i>A. coerulea</i>
<b>Cunninghamellaceae</b> Naumov ex R.K. Benj.		
<i>Cunninghamella</i> sp. РКПГФ 178	+ <i>C. echinulata</i>	+ <i>C. echinulata</i>
<b>Syncephalastraceae</b> Naumov ex R.K. Benj.		
<i>Syncephalastrum</i> sp. РКПГФ 37 РКПГФ 1380	+ <i>Syncephalastrum</i> sp. + <i>S. racemosum</i>	+ <i>S. racemosum</i> + <i>S. racemosum</i>

«+» – совпадение результатов секвенирования и фенотипической идентификации

В 96 % случаев идентификация на основе секвенирования и фенотипическая идентификация совпали до уровня рода, в 82 % – до уровня вида. Из 16 проанализированных представителей семейства *Mucoraceae* результаты морфологической и фенотипической идентификации совпали для 13, что согласуется с литературными данными о совпадении морфологической и молекулярной идентификации по локусам ITS для *M. racemosus*, *M. circinelloides*, *R. microsporus*, *R. oryzae*, *R. pusillus* [13,21,22]. Исследований по локусу D1/D2 выполнено меньше, тем не менее, известно, что результаты идентификации, выполненной методом секвенирования, согласуются с фенотипическим определением *R. stolonifera* и *M. racemosus* [11,21].

Штамм РКПГФ 35 был определён фенотипически, как *M. racemosus*, а секвенированием – как *M. circinelloides*. Известно, что определение видов *Mucor* spp. с помощью традиционных фенотипических методов затруднено, однако это возможно сделать с помощью мультилокусного секвенирования рДНК [22]. В рассматриваемом случае идентификация *Mucor circinelloides* особенно важна, т.к. этот вид отличается значительной устойчивостью к действию антимикотических препаратов [23,24]. Штамм РКПГФ 72 морфологически был определён как *M. plumbeus*, тогда как по результатам секвенирования было дано два равновероятных ответа – *M. plumbeus* и *M. racemosus*. Ранее в филогенетическом исследовании была показана высокая степень генетического родства между этими двумя видами [12].

Штамм РКПГФ 1379 морфологически был определён как *R. microsporus*, но с помощью секвенирования он идентифицирован как *R. oryzae*. Корректность молекулярной идентификации позднее была подтверждена отсутствием роста микромицета при 42 °С. Штамм РКПГФ 158 при поступлении в коллекцию фенотипически был определён как *Rhizomucor pusillus*, но с помощью секвенирования он идентифицирован как *Rhizopus microsporus*. Это единственный случай несогласования фенотипической и молекулярной идентификации на уровне рода в нашем исследовании.

Проблемы возникли при идентификации штамма *A. cylindrospora* РКПГФ 62. В базе данных Genbank не оказалось близкой нуклеотидной последовательности D1/D2, а идентичность по ITS достигала лишь 97%. Результат можно объяснить либо тем, что мы имеем дело с новым видом или разновидностью *Absidia*, либо недостаточной наполненностью базы

данных в связи с редкой встречаемостью данного вида. Для ответа на данный вопрос требуется молекулярный анализ дополнительных локусов, а также тщательное фенотипическое изучение данного изолята и оценка внутривидовой изменчивости *A. cylindrospora*.

Из четырёх проанализированных представителей семейства *Lichtheimiaceae* результаты морфологической и фенотипической идентификации совпадали для трёх: *Lichtheimia corymbifera* РКПГФ 1456, 1493 и 1507. Полученные результаты согласуются с литературными данными о совпадении морфологической и молекулярной идентификации по локусам ITS для *L. corymbifera* [13,23]. Штамм РКПГФ 61 при поступлении в коллекцию фенотипически был определён как *L. corymbifera*, но с помощью секвенирования он идентифицирован как *A. coerulea*. Это несогласование можно объяснить морфологическим сходством представителей рода *Absidia*, что могло привести к ошибке при микроскопическом исследовании.

Представители минорных среди патогенных зигомикетов семейств *Cunninghamellaceae* и *Syncephalastraceae* были идентифицированы до видового уровня только молекулярно. Единственным патогенным видом рода *Cunninghamella* считают *C. elegans* (= *C. bertholletidae*), поэтому только он присутствует в определителе патогенных грибов [25]. Возможно, число медицински значимых штаммов в этом роде недооценено. Например, коллекционный штамм РКПГФ 178 был получен из клинического материала (мокроты) и идентифицирован как *C. echinulata*. Поскольку *C. elegans* считают единственным патогенным видом рода *Cunninghamella*, то существует значительная вероятность некорректного морфологического определения [25]. В этом случае молекулярные методы могут значительно прояснить ситуацию. Согласованность видового определения *S. racemosum* по морфологическим и молекулярным критериям была показана в литературе для локуса D1/D2 [11].

## ВЫВОДЫ

Секвенирование ITS и D1/D2 локусов рДНК можно успешно использовать для видовой идентификации *Zygomycetes*. Молекулярная идентификация позволяет уточнить их видовую принадлежность, когда фенотипически изолят определяется только до рода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хостелиди С.Н. Главное о зигомикозе // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, №4. – С. 8-18.
2. Severo C.B., Guazzelli L.S., Severo L.C. Zygomycosis // J. Bras. Pneumol. – 2010. – Vol. 36, №1. – P. 134-414.
3. Dannaoui E., Meletiadis J., Mouton J.W., et al. In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 51. – P. 45-52.
4. Kontoyiannis D.P., Lewis R.E. How I treat mucormycosis // Blood. – 2011. – Vol. 118, №5. – P. 1216-1224.
5. Lanternier E., Dannaoui E., Morixot G., et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007) // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol.54, S.1. – P. S35-S43.
6. Alvarez E., Sutton D.A., Cano J. et al. Spectrum of *Zygomycetes* species identified in clinically significant specimens in the

- United States // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47, №6. – P. 1650-1656.
7. Klimko N., Khostelidi S., Bogomolova T. et al. Invasive mucormycosis in oncohaematological patients in Saint Petersburg, Russia // Mycoses. – 2012. – Vol. 55, S.4. – P. 200-201.
  8. Iwen P.C., Thapa I., Bastola D. Review of methods for the identification of *Zygomycetes* with an emphasis on advances in molecular diagnostics // Labmedicine. – 2011. – Vol. 42, № 5. – P. 260-266.
  9. Kontoyiannis D.P., Lionakis M.S., Lewis R.E., et al. Zygomycosis in a tertiary care cancer centre in the era of aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 191. – P. 1350-1360.
  10. Voigt K., Cigelnik E., O'Donnel K. Phylogeny and PCR identification of clinically important *Zygomycetes* based on nuclear ribosomal-DNA sequence data // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37, №12. – P. 3957-3964.
  11. Hall L., Wohlfiel S., Roberts G.D. Experience with the MicroSeq D2 large-subunit ribosomal DNA Sequencing Kit for identification of filamentous fungi encountered in the clinical laboratory // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 622-626.
  12. Kwasna H., Ward E., Bateman G.L. Phylogenetic relationships among *Zygomycetes* from soil based on ITS1/2 rDNA sequences // Mycological research. – 2006. – Vol. 110. – P. 501-510.
  13. Schwarz P., Bretagne S., Gantier J.-C., et al. Molecular identification of *Zygomycetes* from culture and experimentally infected tissues // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, №2. – P. 340-349.
  14. Nyilasi I., Papp T., Csernetics A., et al. High-affinity iron permease (*FTR1*) gene sequence-based molecular identification of clinically important *Zygomycetes* // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – Vol. 14. – P. 393-397.
  15. CLSI. Interpretive criteria for identification of bacteria and fungi by DNA target sequencing; approved guideline. CLSI document MM14-A. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. – 76 p.
  16. Doyle J.J., Doyle J.L. A rapid DNA isolation procedure for small quantities of fresh leaf tissue // Phytochem. Bull. – 1987. – Vol. 19. – P. 11-15.
  17. White T.J., Bruns T., Lee S., Taylor J.W. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. // PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications. – 1990. – P. 315-322.
  18. Kurtzman C.P., Robnett C.J. Identification of clinically important Ascomycetous yeasts based on nucleotide divergence in the 59 end of the large-subunit (26S) ribosomal DNA gene // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35, №5. – P. 1216-1223.
  19. Tamura K., Peterson D., Peterson N., et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods // Mol. Biol. Evol. – 2011. – Vol. 28. – P. 2731-2739.
  20. Abe A., Oda Y., Asano K., Sone T. The molecular phylogeny of the genus *Rhizopus* based on rDNA sequences // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2006. – Vol. 70, №10. – P. 2387-2393.
  21. Rakeman J.L., Bui U., LaFe K., et al. Multilocus DNA sequencing comparisons rapidly identify pathogenic molds // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, №7. – P. 3324-3333.
  22. Zhao Z., Li L., Wan Z., et al. Simultaneous detection and identification of *Aspergillus* and *Mucorales* species in tissues collected from patients with fungal rhinosinusitis // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 4. – P. 1501-1507.
  23. Almyroudis N. G., Sutton D. A., Fothergill A.W., et al. *In vitro* susceptibilities of 217 clinical isolates of *Zygomycetes* to conventional and new antifungal agents // Antimicrob. Agents and Chemother. – 2007. – Vol. 51, № 7. – P. 2587-2590.
  24. Khan Z. U., Ahmad S., Brazda A., Chandry R. *Mucor circinelloides* as a cause of invasive maxillofacial zygomycosis: an emerging dimorphic pathogen with reduced susceptibility to posaconazole // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47, №4. – P. 1244-1248.
  25. Jang J.-H., Lee J. H., Ki C.-S., Lee N.Y. Identification of clinical mold isolates by sequence analysis of internal transcribed spacer region, ribosomal large-subunit D1/D2, and  $\beta$ -tubulin // Ann. Lab. Med. – 2012. – Vol. 32. – P. 126-132.

Поступила в редакцию журнала 20.09.2012

Рецензент: Е.И. Якубович



## ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА НА/В ОБЪЕКТАХ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОФИЛЯ

**Чарушина И.П. (доцент кафедры)\*,  
Фельдблюм И.В. (зав. кафедрой)**

ГБОУ ВПО Пермская государственная  
медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера  
Минздравсоцразвития России

© Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., 2012

*Приведены результаты научного исследования микробного пейзажа объектов внешней среды медицинского учреждения инфекционного профиля. В структуре положительных проб преобладали плесневые грибы. Выявили тенденцию снижения доли микромицетов при увеличении интенсивности контаминации. Уровень контаминации объектов внешней среды не зависел от пребывания в них пациентов.*

**Ключевые слова:** микробный пейзаж, микромицеты, уровень и интенсивность контаминации

## MICROBIC LANDSCAPE CHARACTERISTIC OF ENVIRONMENT OBJECTS OF INFECTIOUS HOSPITAL

**Charushina I.P. (senior lecturer of the  
chair)\*, Feldblyum I.V. (head of the chair )**

E.A.Vagner Perm State Medical Academy, Russia

© Charushina I.P., Feldblyum I.V., 2012

*Scientific results of microbiotic scenery features of environment Perm infectious hospital have been presented in this article. The mold prevalence in structure of positive samples was determined. The tendency of micromycetes reduction under the contamination intensity increase was presented. The level of environment objects contamination wasn't depend from the reside of patients in them.*

**Key words:** level and intensity of contamination, microbiotic scenery, micromycetes

Заселение какого-либо помещения микроорганизмами является показателем его биоразрушения и оказывает воздействие на здоровье человека, что наносит большой социально-экономический и медицинский ущерб. В воздухе помещений содержатся различные химические и инфекционные агенты, аллергены. Немаловажную роль в этом процессе играют микромицеты. За счет выраженной энергии их размножения образуется огромное количество спор и конидий, которые могут легко распространяться воздушными потоками на далекие расстояния или длительно сохраняться в закрытых помещениях [1].

Микромицеты могут быть возбудителями микозов, участвовать в развитии микогенной аллергии, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, аллергического риносинусита и т.д. Однако данные научных публикаций о связи концентрации микромицетов в помещениях различного профиля и развитии заболеваний весьма противоречивы. Единого мнения о влиянии микромицетов на организм человека до сих пор нет [2]. Существует гипотеза о роли грибов в качестве неспецифических иммуногенных триггеров при развитии аллергических заболеваний. Не исключено, что микромицеты, находясь в воздухе даже в незначительных концентрациях, усиливают патогенное действие других компонентов аэрозоля за счет эффекта синергизма. Присутствие микромицетов в непосредственном окружении человека и его регулярный контакт с этими организмами и их метаболитами могут провоцировать развитие различных заболеваний [3]. Это наиболее опасно для иммунокомпрометированных лиц, пациентов инфекционных, гематологических, онкологических и реанимационных отделений.

Для объективной оценки эпидемической ситуации в медицинском учреждении, научного обоснования противоэпидемических и профилактических мероприятий большое значение имеет эффективный эпидемиологический надзор. Составной частью его является микробиологический мониторинг пациентов и эпидемиологически значимых объектов внешней среды [4].

Оценку состояния больничной среды проводят в соответствии с официальными нормативными документами, которые регламентируют качество стерилизационных мероприятий, уровень микробной обсемененности воздуха и смывов с объектов. В последние годы происходит изменение микробного пейзажа медицинских учреждений. На смену традиционным возбудителям (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, сальмонелла) приходят другие микроорганизмы (коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, ацинетобактеры), в том числе и плесневые грибы. К сожалению, интенсивность контаминации микромицетами и их эпидемиологическая роль в возникновении внутрибольничных инфекций слабо изучены и недостаточно представлены в научной литературе. Открытым остается вопрос о

\* Контактное лицо: Чарушина И.П.  
e-mail: art-charushin@yandex.ru

Таблица 1.

**Динамика положительных проб на микромицеты в медицинском учреждении за 2008–2010 гг.**

Годы	Общее число положительных проб		В т.ч. на микромицеты	
	Абс. число	%±m	Абс. число	%±m
2008	50	40,65±6,24	37	74,0±6,20
2009	25	20,32±6,28	20	80,0±8,00
2010	48	39,03±4,39	18	37,5±6,98
Всего	123	100	75	61,0±4,39
Средне-годовой показатель	41	33,33±7,36	25	63,83±7,50

предельно допустимых концентрациях спор грибов в воздухе различных помещений.

Цель настоящего исследования – изучение микробного пейзажа и уровня контаминации микромицетами объектов внешней среды одного из лечебно-профилактических учреждений инфекционного профиля.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Изучали уровень контаминации и характер микробиоты объектов внешней среды лечебного учреждения за период 2008–2010 гг. в 8 стационарных, 2 поликлинических отделениях и аптеке Пермского краевого медицинского учреждения. В качестве объектов исследования были взяты лечебно-диагностическое оборудование, изделия общего и специального медицинского назначения; руки и материалы персонала; предметы, тесно контактирующие с больными; санитарно-техническое оборудование и уборочный инвентарь. Перечень объектов в каждом структурном подразделении зависел от профиля отделения. Исследование обсемененности воздушной среды осуществляли по общепринятым методикам в соответствии с приложением №2 к приказу №720 от 31.07.1978 г., МУК №3182-84 и МУК 4.2.734-99. Отбор проб воздуха проводили аспирационным методом с помощью устройства автоматического отбора проб биологических аэрозолей воздуха ПУ-1Б в различных помещениях на поверхность среды Сабуро и желточно-солевой агар. Выросшие колонии по типичным морфологическим признакам подсчитывали через 72 часа. Общее количество проб, отобранных с объектов внешней среды за 3 года, составило 10185.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В процессе исследования выявили, что за 3 года из общего количества проб, отобранных для исследования, положительных оказалось 123 (1,20±0,01%). Микробный пейзаж был разнообразным, представленный бактериобиотой: золотистым стафилококком, клебсиеллой, синегнойной палочкой и др., удельный вес которой составил 39,00±4,39%. Наибольшую долю в структуре выделенных микроорганизмов (61,00±4,39%) заняли микромицеты.

При рассмотрении результатов исследования в динамике установлено, что общее количество положительных проб за период 2008–2010 гг. по средне-многолетним показателям составило 33,33±7,36% с колебаниями от 20,32±6,28% – в 2009 г. до 40,65±6,24% – в 2008 г. Микромицеты за 3 года были обнаружены в 75 пробах (61,00±4,39%). Среднегодовой показатель составил 63,83±7,50%, с колебаниями от 37,5±6,98% до 80,00±8,00%. Таким образом, отмечали снижение доли микромицетов в положительных пробах за 3 года в 2 раза (t=4, p<0,05). Это связано с проведением капитального ремонта и установлением вентиляции в ряде отделений данного медицинского учреждения в 2010 г.

При анализе результатов исследования объектов внешней среды по признаку выявления микромицетов выделили 3 группы структурных подразделений медицинского учреждения: аптека, поликлинические отделения и стационарные отделения с круглосуточным пребыванием больных (табл. 2).

При дифференцированной оценке микробного пейзажа показано, что в 1 группе подразделений (аптека) удельный вес положительных проб на грибы, в среднем, за 3 года составил 61,0±4,83%; в поликлинических отделениях доля микромицетов была значительно выше – 80,0±2,34%. В стационарных отделениях с круглосуточным пребыванием пациентов среднегодовой показатель был равен 71,87±7,94%. Следовательно, наличие микромицетов в объектах внешней среды помещений медицинского учреждения не зависит от пребывания в них пациентов (p>0,05).

Удельный вес положительных проб на микромицеты был наиболее высоким в 2009 г. (88,23±7,81%). В 2010 г., после проведения капитального ремонта и установления вентиляции, в ряде помещений

Таблица 2.

**Доля микромицетов в структуре микробного пейзажа различных подразделений медицинского учреждения за 2008-2010 гг.**

Годы	Аптека				Поликлиника				Стационары			
	Общее число полож. проб		В т.ч. микромицеты		Общее число полож. проб		В т.ч. микромицеты		Общее число полож. проб		В т.ч. микромицеты	
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
2008	7	7,95±2,88	5	71,40±4,81	6	2,40±0,96	5	83,33±2,35	37	1,42±0,23	27	72,97±7,30
2009	4	3,42±1,68	2	50,00±4,62	4	1,20±0,59	3	75,00±2,38	17	0,49±0,11	15	88,23±7,81
2010	7	7,00±2,55	4	57,10±4,94	-	-	-	-	41	0,38±0,17	27	65,85±7,40
Среднегодовое число полож. проб	6	5,90±2,33	3,66	61,00±4,83	5	1,72±0,76	4	80,00±2,34	31,66	0,06±0,18	23	71,87±7,94

выявили заметное снижение этого показателя до  $65,85 \pm 7,40\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.

**Интенсивность контаминации плесневыми грибами (КОЕ) объектов внешней среды в медицинском учреждении за 2008–2010 гг.**

Годы	Абс. число	% $\pm$ m
2008	112,00	22,30 $\pm$ 3,93
2009	80,10	15,95 $\pm$ 4,09
2010	310,00	61,75 $\pm$ 2,76
Всего	502,10	100,0
Среднегодовой показатель	167,3	33,33 $\pm$ 2,08

При оценке интенсивности контаминации плесневыми грибами (КОЕ) объектов внешней среды в изучаемом медицинском учреждении обнаружили, что этот показатель за период 2008–2010 гг., в среднем, составил 167,3 КОЕ. При этом, если в 2008–2009 гг. интенсивность контаминации микромицетами не

превышала  $22,30 \pm 3,93\%$ , то к 2010 г. она возросла почти в 3 раза –  $61,75 \pm 2,76\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в структуре положительных проб объектов больничной среды ЛПУ инфекционного профиля преобладали плесневые грибы, доля которых составила  $61,0 \pm 4,39\%$ . Динамическая оценка уровня и интенсивности контаминации объектов внешней среды отражает тенденцию снижения доли микромицетов в общем числе положительных проб в 2 раза, при увеличении интенсивности контаминации в 3 раза. Уровень контаминации объектов внешней среды не зависел от пребывания в них пациентов. Однако, учитывая возможность возникновения нозокомиальных микозов и микоаллергозов при столь интенсивной контаминации больничной среды, данная проблема требует дальнейшего углубленного изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Н.В., Елинов Н.П. Микроорганизмы – контаминанты и патогены – индукторы процессов старения больничных зданий и помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей. – СПб.: Коста, 2009. – 224 с.
2. Желтикова Т.М. К вопросу о допустимом уровне микромицетов в воздухе помещений // Ж. Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т.11, №2. – С. 41-43.
3. Savilahti R., Uitti J., Roto P, et al. Increased prevalence of atopy among children exposed to mold in a school building // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 175-179.
4. Захарова Е.А., Фельдблюм И.В. и др. Совершенствование эпидемиологического надзора за внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями на основе оптимизации микробиологического мониторинга: метод. рекомендации. ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Росздрава. – Пермь, 2009. – 32 с.

Поступила в редакцию журнала 11.04.2012

Рецензент: Н.П. Журавлева



УДК 582.281.21: 582.282.23

## ОТЗЫВ ОБ «АТЛАСЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ РОДА *ASPERGILLUS* – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БРОНХОЛЁГОЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ», ПОДГОТОВЛЕННОМ А.Б. КУЛЬКО

– к.б.н., ведущим научным сотрудником Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом (МГНПЦБТ). Департамент здравоохранения города Москвы, от имени которого атлас издан в количестве 1000 экз. на мелованной бумаге и с качественными иллюстрациями

**Елинов Н.П. (профессор кафедры),\***  
**Шевяков М.А. (профессор кафедры),**  
**Митрофанов В.С. (врач-терапевт)**

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (кафедра медицинской микробиологии) Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© Елинов Н.П., 2012

## TESTIMONY ABOUT THE ATLAS OF CONDITIONALLY PATHOGENIC FUNGI OF *ASPERGILLUS* GENUS – THE AGENTS OF BRONCHIAALLY-PULMONARY INFECTIONS» PREPARED BY PH.D. A.B. KUL'KO,

leading research worker in Moskow municipal research practical center of fight against tuberculosis (MMRPCFT). Public Health Department of Moscow city on behalf of which atlas has been published in number 1000 copies in chalk paper and with qualitative illustrations

**Yelinov N.P. (prof. of the chair),**  
**Shevyakov M.A. (prof. of the chair),**  
**Mitrofanov V.S. (therapist)**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology (Chair of Medical Microbiology) of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Yelinov N.P., 2012

В содержание атласа включены: предисловие проф. А.М. Мороза (1,5 стр.), от автора (1 стр.) – благодарности всем коллегам Кулько А.Б., в той или иной степени способствовавшим автору в реализации его замыслов; список сокращений (1 стр.); введение (7 стр.); схема описания видов грибов рода *Aspergillus* (3 стр.); виды грибов (14) рода *Aspergillus*, выделенных от больных туберкулёзом при диагностике пневмомикозов (стр. 19-137 с иллюстрациями); приложения №1 (основные свойства включённых в атлас видов грибов рода *Aspergillus*, стр. 138 и 139) и №2 (основные диагностические признаки включённых в атлас видов грибов рода *Aspergillus*, стр. 140 и 141); список литературы (стр. 142-151 с 233 источниками отечественных и зарубежных авторов; ресурсы интернета (1 стр. 152); словарь терминов (2 стр. 153 и 154); указатель латинских названий грибов – 23 видов на стр. 155 и на 5 страницах (156-160) – профессиональные данные фирм: galen (доверительные инновации), OLYMPUS – «лабораторное и научное оборудование», «Дина интернешнл» и GERDA GROUP (медицинские диагностические системы).

В предисловии руководитель отдела проблем лабораторной диагностики МГНПЦБТ з.д.н. РФ, д.м.н. профессор А.М. Мороз объективно подчеркнул, что А.Б. Кулько, после защиты кандидатской диссертации в МГУ им. М.В. Ломоносова под руководством акад. РАЕН О.Е. Марфениной, вскоре был принят на работу в МГНПЦБТ, «где он начал заниматься диагностикой микозов у больных с заболеваниями лёгких и познакомился с ведущим специалистом нашей страны в области микробиологии туберкулёза и диагностики глубоких микозов лёгких проф. Инной Рафаиловны Дорожкой. Их опыт общения позволил тогда достаточно молодому научному сотруднику А.Б. Кулько избежать многих ошибок, связанных с взаимодействием лабораторного сотрудника с врачами клинических отделений, и приобрести...» необходимый опыт работы с такими возбудителями грибковых инфекций, как *Aspergillus* spp.

Проф. А.М. Мороз благосклонно отметил, что «А.Б. Кулько удалось разработать алгоритм анализа пневмомикозов, вызванных дрожжевыми и плесневыми грибами».

Во введении (на с. 9) автор обозначил целевую установку в подготовке атласа к изданию – представить для микологов и микробиологов практических лабораторий современные справочные данные по безвредным аспергилам, в том числе, макро- и микроморфологию клинических штаммов с представлением 146 соответствующих фотографий, чувствительность изолированных штаммов микроицетов к противогрибковым препаратам (амфотерицину В, вориконазолу, итраконазолу), а также другие сведения, необходимые для диагностики и лечения аспергиллёза.

За 10 лет работы в МГНПЦБТ А.Б. Кулько из более 400 изученных клинических штаммов аспергиллов включил в атлас 14 видов с достаточно подроб-

\* Контактное лицо: Елинов Николай Петрович, Тел.: (812)303-51-40

ным описанием каждого из них.

Автор достаточно полно изложил историю изучения и привёл краткую характеристику рода *Aspergillus* (с. 10-15). Схема описания видов *Aspergillus* spp. (с. 16-18) основана на следующих признаках: микроскопических, микроморфологических (анаморфных и половых форм – если они известны у конкретных видов); физиологических особенностях; характеристике индуцируемых ими заболеваний, чувствительности (по данным из научной литературы) к препаратам, применяемым для лечения пациентов; распространению во внешней среде.

Весь последующий в атласе материал (с. 19-136) посвящён описанию 14 видов аспергиллов (с иллюстрациями): 1. *A. flavipes* (с. 20-26); 2. *A. flavus* (с. 27-38); 3. *A. fumigatus* (с. 39-52); 4. *A. glaucus* (с. 53-61); 5. *A. nidulans* (с. 62-69); 6. *A. niger* (с. 70-79); 7. *A. ochraceus* (с.81-88); 8. *A. oryzae* (с. 89-95); 9. *A. restrictus* (с. 96-101); 10. *A. sydowii* (с. 102-106); 11. *A. terreus* (с. 107-114); 12. *A. ustus* (с. 115-122); 13. *A. versicolor* (с. 123-129); 14. *A. vitis* (с. 130-136). Каждому виду отведено от 5 до 14 страниц.

Приложение 1 (с. 137-139) представляет собой таблицу из 7 граф (название вида, его патогенность, аллергенность, токсигенность, рост при 37 °С, осмофильность, ксерофильность), в которой обозначения приведены словесно или/и знаками «+», «-» или «+/-».

Приложение 2 (с. 140-141) также включает основные диагностические признаки видов аспергиллов в словесном выражении в форме таблицы из 8 следующих граф: название вида, цвет колоний на среде Чапека-Докса с посевом экссудата и выдержкой при 30 °С, характеристика конидиеносцев, вздутый, конидиальных головок, конидиогенных структур, конидий, клейстотециев.

А.Б. Кулько подготовил труд, представляющий интерес для специалистов – микологов, занятых на не простых поприщах деятельности, особенно, в здравоохранении и, прежде всего, фтизиатрии и пульмонологии. Более того, атлас с пользой для дела будут использовать и микробиологи других специализаций при необходимости идентификации аспергиллов (в ветеринарии, сельском хозяйстве, в ряде биотехнологических производств и др.).

В «Атласе» приведены адреса электронной почты десяти важнейших ресурсов интернета, содержащих учебно-информационные материалы по проблеме медицинской и клинической микологии. Также, несомненно, повышает ценность издания приведенный краткий словарь из 31 наиболее употребляемых в микологии терминов.

По вопросам приобретения Атласа целесообразно связаться с автором по адресу kulkoald@mtu-net.ru.

Тем не менее, считаем целесообразным для автора высказать некоторые замечания, которые будут ему полезными в своей профессиональной деятельности и при последующих публикациях собственных материалов в форме статей или монографий по медицинской микологии.

1. Учитывать рекомендации, изложенные в Международном Кодексе номенклатуры грибов, вступившие в силу с 01 января 2012 г. – **считать самым важным принцип «один гриб – одно название»**. Поэтому не следовало в содержании (на стр. 3) вместо анаморфы *Aspergillus hollandicus* (*A. vitis*) ставить телеоморфу *Eurotium amstelodami*. Отметим, что описание анаморфы и телеоморфы на стр. 130-136 не подкрепляет того факта, что *E. amstelodami* якобы является реальным патогеном. К настоящему времени признано, что патогенностью обладают лишь анаморфы грибов, а не их телеоморфы; более того, некоторые микромицеты – патогены обитают в природе лишь в анаморфном состоянии, например, *Epidermatophyton* spp., некоторые аспергиллы и ряд других. К тому же, в атласе клинически значимых грибов Г. де Хоога и коллег 2011 г. публикации) описание телеоморфы *E. amstelodami* сделано без какого-либо акцента на его патогенность. Очевидно, вопрос о патогенности анаморфы *A. hollandicus* (*A. vitis*) «нуждается» в специальной глубокой экспериментальной проработке.

2. Имеются погрешности с микологической терминологией, включая и подписи к рисункам, в которых не обозначены детали представленных элементов. Более правильным было бы писать и название вида гриба – патогена (не только под фотографиями колоний) и указывать увеличение в подписях ко всем рисункам.

Применительно к терминам следует опираться на более точные названия их преимущественно в русской транскрипции. Например, что автор понимает под термином «вздутии(-я)» и чем он отличается от термина «конидиальные головки»? Кстати сказать, такая же неточность имеется и в описании «вздутия» у *A. fumigatus* (стр. 39) в словаре терминов на стр. 153. **«Конидиальные структуры:** одноярусные (рис. 1-10) (очевидно, речь идёт об однорядности стеригм (или по-англ. «фиалид»....Фиалиды (5-10 x 2x3 мкм) скученные, формируются только на верхней части вздутия (рис 1-10), в зрелых головках – направлены вверх вдоль конидиеносца (рис. 1-4, 7, 9, 10)». Это неправильно, так как конидиеносец структурно расположен ниже головки с конидиями. Ещё ...«конидии: шаровидные (рис. 7-10) или почти шаровидные...». Очевидно, что вместо «шаровидные» следовало написать **сферические**, а вместо «почти шаровидные» – **округлые** или **овальные**, или **субсферические**. Интерпретация рисунка 5 для *A. fumigatus* сомнительна (в чём заключается нетипичность конидиеносца, по автору? – следовало описать!).

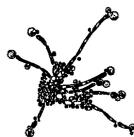
3. Ссылки на цитированные в атласе источники научной литературы нередко устаревшие и, хотя атлас издан в 2012 г., но только 5 источников из 233 имеются за 2011 год, из которых лишь 3 ссылки на российских авторов, а за 2010 год – 17 источников преимущественно зарубежных учёных. Пример с атласом Хоога и его коллег приводилось здесь потому, что цитированный А.Б. Кулько труд, изданный в 2000

году, заметно обновлён в 2011 г. (хотя было ещё издание его в 2009 г.).

4. В сравнительном плане целесообразно было в приложении 1 привести отношение видов аспергиллов к температурам 30 °С и 37 °С (на фото снимки культур сделаны при выращивании их при 30 °С, но нет фото тех же культур при 37 °С).

Полагаем, что сделанные нами замечания легко исправимы впредь, и, в случае переиздания атласа в предстоящем будущем времени, Александр Борисович учтёт высказанные рекомендации. Естествен-

но, возможна публикация в избранном специальном журнале в ближайшее время, например, статьи (-ей) по систематике с учётом решений, принятых на XVIII Международном Ботаническом Конгрессе (24-30 июля 2011 г., Австралия), преимущественно с использованием микологической терминологии по-русски, а, при желании, можно продублировать работу и на английском языке с резюме по-русски (см. рекомендации для авторов в журнале «Проблемы медицинской микологии»).



## КОНГРЕССЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

### DNA VACCINES 2012

5-7 DECEMBER, 2012

LOEWS CORONADO BAY RESORT, SAN DIEGO, CA.

### ДНК-ВАКЦИНЫ 2012

5-7 ДЕКАБРЯ, 2012-09-25, САН-ДИЕГО

Международное общество ДНК-вакцин (The International Society of DNA vaccines) проводит 20-ю ежегодную встречу ДНК-вакцины 2012: технология вакцин 21 века, расширяющиеся горизонты исследования и пути к лицензированию проектов.

**Contact:**

BioConferences International Inc.

140 Huguenot Street

New Rochelle, New York 10801 – USA

Phone: 914-740-2100 1 800 524-6266 Fax: 914-740-2105

Harriet I. Matysko, Senior Vice President: HMatysko@bioconferences.com 914-740-2182

Nilda Rivera, Manager Conference Services: NRivera@bioconferences.com 914-740-2181

\*\*\*

### ESCMID (EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES)

### 2ND CONFERENCE ON INVASIVE FUNGAL INFECTIONS

16-18 JANUARY 2013

ROME, ITALY

### ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

### 2 КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНВАЗИВНЫМ ГРИБКОВЫМ ИНФЕКЦИЯМ

16-18 ЯНВАРЯ, 2013

РИМ, ИТАЛИЯ

**Conference Objectives:** Participants attending the second conference will learn about the microbiological aspects, pathophysiology, clinical presentations and treatment of common and emerging invasive fungal infections.

**Цели Конференции:** Участники, посетившие конференцию, узнают о микробиологических аспектах, патофизиологии, клинических представлениях и лечении общих и появляющихся инвазивных грибковых инфекций.

**Conference Secretariat**

ICO, Marco Moschin, Via Lorenzo Marcello 32, 30126 Lido di Venezia, Italy

Phone +39 041 52 62 530; Fax +39 041 52 71 129, <http://www.escmid.org>

#### Scientific Programme

*Wednesday, 16 January 2013*

- Emerging epidemiology in fungal infections
- Recent advances in the treatment and prophylaxis of invasive fungal infections

*Thursday, 17 January 2013*

- Biofilm formation in fungi: a challenge for the clinician
- Zygomycosis: is it really a rare invasive fungal infection?
- Management of invasive fungal infections: is it possible to integrate MIC, PK/PD and patient conditions?
- Is antifungal stewardship a necessity in this decade?

*Friday, 18 January 2013*

- Antifungal resistance: from bench to bedside
- What's new in diagnostic modalities?

#### Научная Программа

*Среда, 16 января*

- Современная эпидемиология при грибковых инфекциях
- Современные продвижения в лечении и профилактике инвазивных грибковых инфекций

*Четверг, 17 января 2013*

- Формирование биопленок у грибов: вызов для клинициста
- Зигомикоз: это – действительно редкая инвазивная грибковая инфекция?
- Управление инвазивными грибковыми инфекциями: действительно ли возможно объединить МИК, РК/PD и условия для пациентов?
- Существует ли необходимость противогрибкового управления в это десятилетие?

*Пятница, 18 января 2013*

- Антифунгальная резистентность: от скамьи ожидания до госпитализации.
- Что является новым в диагностическом моделировании?

\*\*\*

**ESCMID (EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES)  
2ND CONFERENCE ON THE IMPACT OF VACCINES ON PUBLIC HEALTH  
22 - 24 MARCH 2013  
PRAGUE, CZECH REPUBLIC**

**ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И  
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
2 КОНФЕРЕНЦИЯ ПО УДАРНОЙ РОЛИ ВАКЦИН В ЗДРАВООХРАНЕНИИ  
22 - 24 МАРТА 2013  
ПРАГА, ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА**

**Conference Secretariat**

ICO, Marco Moschin  
Via Lorenzo Marcello 32  
30126 Lido di Venezia, Italy  
Phone +39 041 52 62 530; Fax +39 041 52 71 129  
<http://www.escmid.org>

**Scientific Programme**

- The role of WHO-Europe
- The role of ECDC
- Pneumococcal vaccines and their implementation strategy
- Vaccines for adults
- Paediatric and adolescent vaccination
- Vaccines and women: more than a gender issue
- Hepatitis
- Vaccines for viral haemorrhagic fevers
- Novel vaccine targets
- Innovative vaccines for old diseases
- Developing countries
- Technological challenges
- Vaccine policies

**Научная Программа**

- Роль Европейской ВОЗ
- Роль Европейского центра по предотвращению и контролю болезней
- Пневмококковые вакцины и стратегия их постановки
- Вакцины для взрослых
- Вакцинация детей и юношей
- Вакцины и женщины
- Гепатит
- Вакцины для вирусных геморрагических лихорадок
- Новые мишени для вакцин
- Инновационные вакцины при хронических заболеваниях
- Развивающиеся страны
- Технологические вызовы
- Политика вакцинации

\*\*\*

**PRACTICAL COURSE «STATE-OF-THE-ART INFECTION MODELS FOR HUMAN  
PATHOGENIC FUNGI»**

*FEBRUARY 17 – MARCH 2, 2013  
JENA, GERMANY*

**ПРАКТИЧЕСКИЙ КУРС «СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ ГРИБОВЫХ ИНФЕКЦИЙ  
ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА»**

*17 ФЕВРАЛЯ - 2 МАРТА 2013, ЙЕНА, ГЕРМАНИЯ*

This course is designed to train graduate students, post-docs, and young independent investigators in state-of-the-art infection models to study human fungal pathogens. Training is provided through laboratory exercises and demonstrations, lectures by resident faculty and visiting seminar speakers, and informal discussions.

Этот курс разработан для студентов, постдокторов и молодых независимых исследователей на современных моделях грибковых инфекций изучать микромицеты-патогены человека. Обучение обеспечивается на лабораторных занятиях и лекциях, факультативах, семинарах, а также на неофициальных обсуждениях.

**Organisation Office**

Department of Microbial Pathogenicity Mechanisms  
Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology  
- Hans Knöll Institute - Beutenbergstr. 11a, 07745 Jena, Germany  
Fon +49 (0) 3641 532-14 00, Fax +49 (0) 3641 532-08 10  
<http://www.isham.org>

\*\*\*

**23RD EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND  
INFECTIOUS DISEASES**

27-30 APRIL, 2013

BERLIN

**23-Й ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И  
ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ**

27 - 30 АПРЕЛЯ 2013

БЕРЛИН

**Organiser:**

ECCMID 2013, c/o Congrex Switzerland Ltd., Peter Merian-Strasse 80, 4002 Basel, Switzerland

Tel +41 61 686 77 77; Fax +41 61 686 77 88, Email: basel@congrex.com

Web: www.congrex.com

\*\*\*

**6TH TRENDS IN MEDICAL MYCOLOGY**

1-14 OCTOBER 2013

COPENHAGEN, DENMARK

**6 КОНФЕРЕНЦИЯ «ТЕНДЕНЦИИ В МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»**

1-14 ОКТЯБРЯ 2013

КОПЕНГАГЕН, ДАНИЯ

Abstract submission will be open as of 1 December 2012.

The deadline for submission of abstracts is 1 June 2013.

Срок подачи тезисов – с 1 декабря 2012.

Крайний срок для подачи тезисов - 1 июня 2013.

**Congress Care**

Reitscheweg 5A, 5232 BX 's-Hertogenbosch

Mail address: 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



**Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (СЗГМУ)  
Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина (НИИ ММ) СЗГМИ им. И.И. Мечникова**

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.

**North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov**

**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»**

Рег. № 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 СЗГМУ».

Подписано в печать 10.10.2012. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 18. Тираж 999 экз.