

Жуфина С.Е.

МИКОЗЫ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

Грибковые инфекции в настоящее время являются одной из серьезных проблем здравоохранения. В лечебных учреждениях количество микозов удваивается каждые 10 лет, и прирост их составляет 5–10% в год. Показатели заболеваемости микозами в Российской Федерации за последние 15 лет остаются стабильно высокими, а также изменяется этиология микозов, что говорит о необходимости совершенствования методов диагностики и лечения грибковых заболеваний. Проблема грибковой инфекции является междисциплинарной и актуальна для врачей различных специальностей. Распространенность микотической патологии и трудности терапии в настоящее время связывают с образованием грибами биопленок. Так, например, при исследовании чувствительности различных видов грибов рода *Candida* (*in vitro*) было показано, что минимальная ингибирующая концентрация противогрибковых препаратов для микроорганизмов, находящихся в составе биопленок, возрастает в 8–16 раз по сравнению с чувствительностью к этим же препаратам планктонных форм. Частота образования биопленок при рецидивирующем грибковом поражении, по данным разных авторов, достигает 60%.

Цель работы – изучить заболеваемость микозами и долю микологической патологии на амбулаторном приеме в многопрофильной поликлинике, и при стационарном лечении в терапевтическом отделении городской клинической больницы.

Материалы и методы. Заболеваемость микозами изучали путем анализа годовых отчетов по структуре дерматологической заболеваемости, заболеваемости ЛОР-органов, пищеварительного тракта, органов зрения на амбулаторном приеме, а также на осно-

вании клинического и лабораторного обследования пациентов, находящихся на стационарном лечении.

Результаты исследования. Отмечены высокие показатели заболеваемости микозами, причем большая часть приходится на пациентов пожилого и старческого возраста. В структуре дерматологической заболеваемости многопрофильной поликлиники на первом месте располагаются дерматомикозы. Наиболее часто возбудителями грибковых заболеваний глаз, ЛОР-органов, органов пищеварительного тракта являются условно-патогенные грибы. А причиной рецидивирующей микотической инфекции и неудачи стандартной противогрибковой терапии обусловлены формированием биопленок на коже, слизистых оболочках и на медицинских инструментах.

По данным клинического и лабораторного обследования пациентов, не предъявляющих дерматологических жалоб, терапевтического отделения клинической городской больницы доля грибкового поражения ногтевых пластин составила более 50%. Причем большая часть заболеваемости микозами приходится на пациентов пожилого и старческого возраста, в связи наличием тяжелой сопутствующей патологии, которая является фактором риска развития грибковой инфекции.

Заключение. В настоящее время проблема грибковой инфекции представляет особый интерес не только для врачей дерматовенерологов, но и врачей других специальностей, так как увеличивается частота встречаемости данных заболеваний, возникают проблемы в диагностике и лечении рецидивирующей инфекции, что требует формирования новых подходов к решению данных проблем.

Завадский В.Н.

ХИМИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЕ ВИТИЛИГО КАК МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, ВЕРОЯТНО ОБЩИХ С ОБЫЧНЫМ ВИТИЛИГО

Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

Химически индуцированное витилиго (ХИВ) известно также как профессиональное витилиго (профвитилиго), хотя встречаются и бытовые случаи.

Цель работы – оценить роль некоторых направлений и перспектив в исследовании патогенеза витилиго.

Материалы и методы. 1. Проведено клиническое обследование более чем 150 больных ХИВ (профвитилиго), с наблюдением их не менее четверти века.

Показано, что ХИВ – это не просто «лейкодерма химической этиологии». ХИВ в точности имитирует

все патогномоничные признаки витилиго, отличаясь только тем, что не наследуется, и может поражать неограниченное число лиц. На производственном участке, где был прямой и тесный контакт с неизученной тогда вредностью, профвитилиго возникло у 21 из 22 работающих, т.е. практически у всех: у 90–100%, при $p < 0,05$) [1–4].

2. Проведено биологическое моделирование ХИВ на черных морских свинках (96 особей) [2]. Доказано, что ХИВ, действительно, воспроизводит все патогномоничные особенности обычного витилиго.

Депигментация кожи очаговая (включая волосы в очаге), первичная (без дерматита), стойкая (пожизненно у морских свинок), склонная к спонтанной диссеминации, причем в отдаленные сроки (7 мес) и на удаленных от первого очага участках тела. Новые очаги располагались на местах трения, давления: на лапках, мордочке, в промежности (изоморфная реакция Кебнера), часто симметрично.

3. Выполнено генетическое исследование индуцирующих агентов на *Drosophila melanogaster* [3]. Индуцирующий агент вызывал у дрозофил, так называемый, морфоз – ненаследуемые изменения в соматических тканях. У людей и на биологической модели наблюдалось тоже ненаследуемое поражение – в виде фенокопии генодерматоза витилиго. Идентичность генетического и эпигенетического эффектов (сходная картина витилиго и ХИВ) может указывать на близость патогенетических механизмов при формировании генодерматоза и его фенокопии.

Результаты.

1. Все облигатные витилигогены по химической структуре являются пара-моно-замещенными алкил- либо алкокси-фенолами, одно- или двух- атомными (т.е. производными простого фенола или же пирокатехина, гидрохинона). Среди незамещенных фенолов: пирокатехин – сильный витилигоген, гидрохинон – слабый витилигоген, а простой фенол не обладает витилигогенностью.

2. Орто- и мета-изомеры, а также ди-, три-замещенные аналоги вышеуказанных соединений лишены витилигогенности.

3. Все витилиго-гены относятся к категории антиоксидантов – по структуре, физико-химическим и биологическим свойствам (и применяются в промышленности как антиоксиданты).

4. Активность витилигогенов – избирательно-специфическая: направлена на меланогенез. Антиоксидантная активность этих веществ тоже избирательная (они применяются в промышленности только при определенных химических процессах).

5. Действие витилиго-генов на меланогенез проявляется в концентрациях и дозах на порядок ниже токсического или раздражающего кожу действия этих веществ (так называемый подпороговый эффект).

6. Антиоксиданты, к которым принадлежат и витилигогены, склонны образовывать стабильные свободные радикалы, которые служат «ловушкой» для активных свободных радикалов. В результате обрывается цепная реакция свободно-радикального процесса. Избирательность витилиго-генного эффекта, в частности, определяется наличием у витилиго-генов ароматического кольца и группы алкил- или алкокси- в пара-положении.

Стабилизируется радикал за счет распределения неспаренного электрона по всей ароматической системе.

7. ХИВ можно отнести к органоспецифическим кожным поражениям. Во-первых, ХИВ развивается только в результате контакта витилигогена с кожей. При других способах введения этого вещества иногда наблюдалось лишь диффузное и нестойкое поседение волос. Во-вторых, не выявлена общая па-

тология на биологической модели и у больных ХИВ. Общее состояние больных ХИВ (профвителиго) практически не отличалось от общего состояния других работников химического производства. Кстати, для обычного витилиго характерна из общей патологии, в основном, ассоциация с аутоиммунными заболеваниями.

Обсуждение. Меланогенез в коже, как известно, включает ферментативную стадию – образование молекулы меланина с участием тирозиназы, и стадию свободно-радикальной полимеризации меланина.

Мономеры и даже ди-, тримеры меланина бесцветные, и только полимер меланина имеет темную окраску. Антиоксидант (в данном случае витилиго-ген) существует в форме стабильного свободного радикала, для которого характерно захватывать электроны активных свободных радикалов и обрывать самоподдерживающийся цепной свободно-радикальный процесс. Это можно заметить по изменению сигнала ЭПР.

Образование новых витилигозных очагов чаще всего провоцируется раздражением кожи. Возникающая изоморфная реакция Кебнера свойственна прогрессирующим кожным заболеваниям, но до конца неясна. Если данный феномен указывает на вероятность аутоиммунного процесса, то это явление возможно при ХИВ и, тем более, при обычном витилиго. Ферментативная стадия образования молекулы меланина, с участием тирозиназы и пероксидазы, является окислительной. Поэтому антиоксидант-витилигоген не может не затронуть эту стадию. И действительно, при гистохимическом исследовании витилигозных очагов на биологической модели ХИВ, мы обнаружили снижение уровня тирозиназы, а также и других окислительных ферментов, в том числе – участвующих в образовании катехоламинов. Но активность ферментов подавляется частично. Соответственно, не наблюдается признаков ферментопатии. Нельзя не обратить внимания, что биосинтез катехоламинов и меланина имеют точки сближения; например, синтез молекулы меланина протекает через окисление тирозина до ДОФА.

Продукты распада катехоламинов в коже (на адренергических нервных окончаниях) дезаминируются и приобретают по структуре молекулы некоторое сходство с витилигогенами, но не идентичны им. Однако имеются сообщения, что один из катаболитов физиологического распада катехоламинов (ванилиновая кислота) частично превращается в организме в пирокатехин. А это сильный витилиго-ген при условии его контакта с кожей. Он может оказаться эндогенным витилиго-геном, если образуется в коже. Нельзя исключить и другие варианты трансформации метаболитов при разрушении катехоламинов и не только их. Продукты распада самого меланина еще недостаточно изучены. Однако есть сообщения, что они могут тормозить меланогенез. В этом случае, создается самоподдерживающаяся цепная реакция.

Заключение. Желаемая цель при лечении витилиго – предотвратить распад меланина. Но надо также «сшить» разрушенный полимер меланина. Обнадеживающие данные в этом направлении появляются.