

Токаренко Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096
E-mail: prof.tokarenko@gmail.com

Мирний Дмитро Петрович, кандидат медичних наук, асистент, кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096
E-mail: dimamdp@ukr.net

УДК 616.002.828 -078:579.61:57.083.1
DOI: 10.15587/2519-4798.2018.121964

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КОЛОНІЗАЦІЇ ШКІРИ ГРИБАМИ *MALASSEZIA* SPP. ТА *CANDIDA* SPP. У ХВОРИХ НА ДЕРМАТОЗИ

© Т. В. Частий

Метою роботи було визначення рівня колонізації шкіри хворих на хронічні запальні дерматози умовно-патогенними грибами за допомогою експрес-методу. У результаті дослідження отримані дані щодо рівня засіяності шкіри грибами роду Malassezia, Candida та плісневими грибами на інтактній шкірі та в осередку ураження у хворих та клінічно здорових осіб. Встановлено, що у 30 % хворих на atopічний дерматит та у 18,6 % хворих на екзему високий рівень колонізації інтактної шкіри (>20 КУО/10 см²) грибами роду Malassezia. Гриби роду Candida на інтактній шкірі було визначено в кількості 10–20 КУО/10 см² при розповсюдженому псоріазі, екземі та ОСД.

Ключові слова: Malassezia spp., Candida spp., колонізація шкіри, метод бакпечатків, дерматози

1. Вступ

Одним з важливих чинників, що впливають на перебіг багатьох захворювань шкіри і внутрішніх органів є грибкова інфекція, в останні десятиріччя її роль значно підвищилась у зв'язку із зниженням імунної реактивності у багатьох хворих і широким застосуванням антибіотиків [1]. Особливу увагу привертають умовно-патогенні гриби *Malassezia* spp. і *Candida* spp. [2]. Дослідження останніх років довели, що ці збудники здатні викликати тяжкі захворювання у осіб із зниженою реактивністю та ускладнювати перебіг інших захворювань [3]. Це свідчить про необхідність розробки адекватних методів діагностики, дослідження можливої ролі грибів *Malassezia* spp. і *Candida* spp. в патогенезі захворювань шкіри, а також розробки високоефективних методів їх терапії [4].

2. Обґрунтування дослідження

Одним з важливих показників реактивності організму, безпосередньо пов'язаним з бар'єрною функцією шкіри, можна вважати рівень колонізації шкіри мікроорганізмами [5]. Вивчення рівня колонізації шкіри використовується як один з показників реактивності при патологічних і фізіологічних станах людини [6]. В той же час недостатньо використовується на практиці визначення рівня колонізації шкіри умовно-патогенними грибами, зокрема *Malassezia* spp і *Candida* spp., яким належить важлива роль у патогенезі хронічних дерматозів [7, 8]. Кількісна характеристика засіяності шкіри у хворих на дерматози на інтактній шкірі та в осередку ураження,

а також порівняння з даними у клінічно здорових осіб будуть сприяти подальшому вивченню ролі виявлених грибів в патогенезі хронічних дерматозів. Загально визнаним методом для характеристики засіяності шкіри мікроорганізмами є метод змивів, але він досить складний і трудомісткий [9]. Це спонукало розробити експрес-метод визначення засіяності шкіри грибами, зокрема *Malassezia* spp. за принципом бакпечатків.

3. Мета дослідження

Визначити рівень колонізації шкіри хворих на хронічні запальні дерматози умовно-патогенними грибами за допомогою експрес-методу.

4. Матеріали та методи

Дослідження проводилося в ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» в період 2015–2017 рр.

Для визначення колонізації шкіри умовно-патогенними грибами на ураженій та інтактній шкірі досліджувалося 21 хворих на розповсюджений псоріаз (РП), 27 – на екзему, 20 – на atopічний дерматит (АД), 21 – на обмежену склеродермію (ОСД) та 18 – на хронічний червоний вовчак (ХЧВ). Всього обстежено 107 хворих, з них чоловіків – 50 (середній вік – (45,04±1,3) року, жінок – 57 (середній вік – (43,2±1,2) року). Усі хворі перебували на лікуванні у дерматологічному відділенні ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». Обстеження проводилося до початку лікування. Контрольною

групою було 20 клінічно здорових осіб: чоловіків – 9, жінок – 11, середній вік – (42,1±2,8) року.

Для посіву методом відбитків використовували стерильні пластикові чашки Петрі діаметром 3,5 см, які заповнювали до країв агаром Лімінга – Нотмана – середовищем для культивування ліпофільних грибів, що містить у своєму складі значну кількість ліпідів [10]. Для пригнічення росту бактеріальної флори до середовища додавали антибіотики (хлорамфенікол 50 мкг/мл та циклогексимід 200 мкг/мл). Відразу після заливання агару бакпечатки закривали та опромінювали ультрафіолетовим світлом протягом 20 хв. При проведенні дослідження бакпечатку відкривали, щільно прикладали агар до шкіри на 10 секунд, після чого закривали та інкубували при температурі 34 °С. Кількість колоній підраховували через 5 дб, проводили їх ідентифікацію за морфологічними, тинкторіальними та культуральними ознаками. Для *Candida* spp. були характерні великі круглі колонії білого кольору, сметаноподібної консистенції; для *Malassezia* spp. – округлі колонії діаметром 3–6 мм кремового або жовтуватого кольору. При мікроскопії клітини *Candida* spp. мали діаметр від 4 до 8 мкм, овоїдну форму, грампозитивні, *Malassezia* spp. – дріжджоподібні клітини кулястої або циліндрично-овоїдної форми, розміром 2–6 мкм, грампозитивні.

Результат оцінювали на підставі наступних показників: наявність даного виду гриба (для плісене-

вих грибів) та кількості колонієутворюючих одиниць (КУО), які виростили на чашці з бакпечаткою, що відповідає площі шкіри близько 10 см² для *Malassezia* spp. та *Candida* spp.

Статистичний аналіз проводили з урахуванням типу розподілу та визначали достовірність різниць між показниками з урахуванням типу розподілу за допомогою Т критерію Стьюдента та χ^2 -Пірсона. Рівнем статистичної достовірності вважали $p < 0,05$.

5. Результати досліджень

Результати дослідження дозволили розподілити рівень колонізації шкіри грибами *Malassezia* та *Candida* на 3 групи. Перша – гриби не виявлено (0); друга гриби виявлені в кількості від 10 до 20 колоній (10–20 КУО/10 см²); третя – гриби виявлені в кількості понад 20 колоній (>20 КУО/10 см²). Дані для *Malassezia* spp. та *Candida* spp. наведено у табл. 1, 2. Відмінності порівняно з контролем достовірні ($p < 0,05$).

Плісєневі гриби було виявлено у 20 % контрольних осіб та у 47,6 %, хворих на РП, у 50 % хворих на АД та у 62 % – хворих на ОСД на інтактній шкірі. У осередку ураження плісєневі гриби було виявлено у 57,1 % хворих на РП, у 48,1 % хворих на екзему, у 50,1 % хворих на АД, у 71,4 % хворих на ОСД. У хворих на ХЧВ даних грибів не виявлено.

Таблиця 1

Частота виявлення грибів *Malassezia* spp. на шкірі хворих методом відбитків (у відсотках)

Групи хворих	Інтактна шкіра			Осередок ураження		
	0	10–20 КУО/10 см ²	>20 КУО/10 см ²	0	10–20 КУО/10 см ²	>20 КУО/10 см ²
РП, n=21	90,5	9,5*	0	85,7	14,3*	0
Екзема, n=27	66,6	14,8*	18,6*	63,0	22,0*	15,0*
АД, n=20	30,0	40,0	30,0*	25,0	50,0	25,0*
ОСД, n=21	100,0	0*	0	100	0*	0
ХЧВ, n=18	61,1	38,9	0	66,7	33,3	0
Контрольна група, n=20	60,1	40,1	0	–	–	–

Примітка: * – відмінності порівняно з контролем достовірні ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Частота виявлення грибів *Candida* spp. на шкірі хворих методом відбитків (у відсотках)

Групи хворих	Інтактна шкіра			Осередок ураження		
	0	10–20 КУО/10 см ²	>20 КУО/10 см ²	0	10–20 КУО/10 см ²	>20 КУО/10 см ²
РП, n=21	76,2	23,8*	0	57,1	33,3*	9,6*
Екзема, n=27	77,8	22,2*	0	63,0	37,0*	0
АД, n=20	100,0	0	0	80,0	20,0*	0
ОСД, n=21	81,0	19,0*	0	100	0	0
ХЧВ, n=18	100	0	0	100	0	0
Контрольна група, n=20	100	0	0	–	–	–

Примітка: * – відмінності порівняно з контролем достовірні ($p < 0,05$)

6. Обговорення результатів дослідження

Порівнюючи отримані результати дослідження встановлено достовірність відмінностей рівня колонізації грибами роду *Malassezia*, *Candida* в групі контролю та на інтактній шкірі у хворих на екзему, АД і РП, та плісневими грибами в осередку ураження ($p < 0,05$).

Колонізація грибами роду *Malassezia* у кількості понад 20 КУО/10 см² визначали у хворих на екзему (18,6 %) та АД (30,0 %) як на неураженій шкірі, так і в осередку ураження (15,0 % і 25,0 % відповідно), що може призводити до розвитку імунної реакції на антигени *Malassezia*, які підтверджуються нашими попередніми дослідженнями [11] та потребує додаткових терапевтичних заходів з метою запобігання рецидивів захворювання.

Рівень колонізації інтактної шкіри хворих на відміну від здорових осіб грибами роду *Candida* в кількості 10–20 КУО/10 см² визначали при розповсюдженному псоріазі, екземі та ОСД, однак у кількості понад 20 КУО/10 см² не було в жодному випадку. В осередку ураження *Candida* spp. у кількості 10–20 КУО/10 см² було визначено при розповсюдженному псоріазі, екземі, АД, а у кількості понад 20 КУО /10 см² – лише у 9,6 % хворих на розповсюджений псоріаз. Це може сприяти поглибленню локального запалення, і потребує об'єктивного підтвердження стану хворого за допомогою дерматологічних індексів.

Вірогідної відмінності у рівні колонізації плісневими грибами інтактної шкіри хворих на досліджувані дерматози та шкіри осіб групи контролю не визначено. Проте в осередку ураження ці гриби висівалися у достовірно більшій кількості хворих на РП (57 %), екзему (48 %), АД (50 %) та ОСД (71,4 %), що може свідчить про зниження бар'єрної функції шкіри.

Також не визначено достовірної різниці між рівнем колонізації грибами *Malassezia* spp. та *Candida* spp. на інтактній шкірі та шкірі в осередках ураження у хворих на хронічні дерматози ($p > 0,05$).

Отримані результати демонструють доцільність використання методу бакпечатків для визначення колонізації шкіри умовно – патогенними грибами.

Слід зазначити той факт, що підвищений рівень колонізації шкіри грибами роду *Malassezia* визначено у хворих на АД та екзему. Це підтверджує та доповнює дані, щодо впливу маласезійної інфекції на патогенез цих захворювань [12]. Підвищений рівень колонізації *Malassezia* впливає на корекцію біоценозу шкіри хворих на АД [13]. Засіяність шкіри хворих на АД грибами роду *Malassezia* та іншими мікроорганізмами потребує проведення як лікувальних так і профілактичних заходів [14].

7. Висновки

1. За допомогою розробленого методу бакпечатків було визначено рівень колонізації шкіри умовно - патогенними грибами *Malassezia* spp. та *Candida* spp. у хворих на запальні хронічні дерматози та у клінічно здорових осіб.

2. Показано, що найбільший рівень колонізації шкіри (>20 КУО/10 см²) грибами роду *Malassezia* виявлено у хворих на екзему та atopічний дерматит, а грибами роду *Candida* у хворих на псоріаз.

3. Отримані результати визначають необхідність в використанні додаткових терапевтичних заходів (зокрема антимікотичних препаратів) в лікуванні хронічних запальних дерматозів, ускладнених грибковою колонізацією.

Література

1. Аак О. В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсибилизации (обзор) // Проблемы медицинской микологии. 2005. Т. 7, № 2. С. 12–16.
2. Fungi on the Skin: Dermatophytes and Malassezia / White T. C. et. al. // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014. Vol. 4, Issue 8. P. a019802. doi: 10.1101/cshperspect.a019802
3. The Malassezia Genus in Skin and Systemic Diseases / Gaitanis G. et. al. // Clinical Microbiology Reviews. 2012. Vol. 25, Issue 1. P. 106–141. doi: 10.1128/cmr.00021-11
4. Sharma M., Sharma R. Profile of Dermatophytic and Other Fungal Infections in Jaipur // Indian Journal of Microbiology. 2011. Vol. 52, Issue 2. P. 270–274. doi: 10.1007/s12088-011-0217-z
5. Микотическая колонизация при осложненных формах псориаза / Файзуллина Е. В. и др. // Клиническая дерматология и венерология. 2008. № 3. С. 32–34.
6. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods / Jagielski, T. et. al. // BMC Dermatology. 2014. Vol. 14, Issue 1. P. 3. doi: 10.1186/1471-5945-14-3
7. Соколова Т. В., Мокроносова М. А., Кливитская Н. А. Особенности иммунного ответа больных atopическим дерматитом при сенсибилизации липофильными дрожжами *Malassezia* spp. и дрожжеподобными грибами *Candida* spp // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2009. № 2. С. 99–100.
8. Каданер Е. И., Горбунцов В. В., Мамон А. А. Некоторые особенности клиники и течения микробной экземы ассоциированной с маласезиозом и папилломавирусной инфекцией кожи // Успехи медицинской микологии. 2016. Т. XV. С. 110–113.
9. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактно-спосебе посева / Арзуманян В. Г. и др. // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 6. С. 3–6.
10. Цыганенко А. Я., Частий Т. В. Микробиологические особенности выделения и идентификации грибов рода *Malassezia* // Экспериментальна та клінічна медицина. 2011. № 4. С. 5–8.
11. Показатели сенсибилизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных atopодерматозами с мутациями гена филагтрина / Белозоров А. П. и др. // Дерматология та венерология. 2011. № 4. С. 27–32.

12. Prohic A. et al. Malasseziaspecies in healthy skin and in dermatological conditions. International Journal of Dermatology. 2015. Vol. 55, Issue 5. P. 494–504. doi: 10.1111/ijd.13116

13. Микробиоценоз кожи у больных атопическим дерматитом и его коррекция / Батыршина С. В. и др. // Практическая медицина. 2013. № 1-4 (73). С. 33–37.

14. Болотная Л. А. Профилактика бактериальных осложнений при атопическом дерматите с использованием средств на основе термальной воды, меди и цинка // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013. № 1 (48). С. 94–101.

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Білосорев О. П.
Дата надходження рукопису 26.12.2017

Частій Тетяна Володимирівна, молодший науковий співробітник, лабораторія імунології, патоморфології та молекулярної генетики, ДУ «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України», вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, Україна, 61057
E-mail: tatianachastij@gmail.com

УДК: 616.74+616.8]-009.17:616.89-008.454

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.121973

ВИВЧЕННЯ ДЕПРЕСИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ

© О. І. Кальбус

Вивчено депресивні прояви у 96 хворих на міастенію. В результаті роботи встановлено, що частота розвитку депресивних порушень у хворих на міастенію збільшується з тривалістю перебігу хвороби. Депресивні прояви більш виражені у хворих на генералізовану міастенію порівняно з хворими з очною формою. Розвиток та ступінь депресивних проявів не залежить від імунологічного типу міастенії

Ключові слова: міастенія, депресія, антитіла, рецептори ацетилхоліну, м'язово-специфічна тирозин-кіназа, очна форма, генералізована форма

1. Вступ

Міастенія є актуальною проблемою неврології через зростаючу захворюваність та поширеність з одного боку [1], а також через потенційну курабельність пацієнтів – з іншого [2].

За даними різних досліджень, захворюваність на міастенію складає від 1,7 до 10,4 випадків населення в рік [3], а в США досягають до 20 випадків на 100 тисяч населення у рік [4]. Поширеність захворювання протягом останнього десятиліття зростає, головним чином у літніх людей, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних підходах та покращенні прогнозу захворювання в цілому [5].

Депресивні, тривожні порушення на початкових етапах хронічних захворювань нерідко маскуються під такими симптомами як загальна слабкість, стомлюваність, порушення сну тощо [6]. Особливого значення цей факт набуває у хворих на міастенію, адже загальна слабкість та стомлюваність нерідко є першими чи/та основними проявами генералізованої міастенії, а психічні симптоми нерідко залишаються поза увагою лікарів [7].

2. Обґрунтування дослідження

Запропоновані раніше підходи до діагностики міастенії включали клінічне обстеження, проведення прозеринової проби, використання електронейроміо-

графії [3, 4]. Окрім цих методів на даний час доцільно проводити імунологічне обстеження з визначенням антитіл до рецепторів ацетилхоліну та/або м'язово-специфічної тирозин-кінази з визначенням імунологічного підтипу захворювання з метою підбору оптимальної лікувальної тактики [1, 3].

Етіологія міастенії на даний час не встановлена, втім доведена аутоімунна природа захворювання [2]. Втрата (блокування) близько 60 % рецепторів ацетилхоліну призводить до розвитку м'язової слабкості – основного клінічного прояву міастенії [3].

За даними закордонної літератури, приблизно у 80–85 % пацієнтів з генералізованою і у близько 50 % хворих очної форм міастенії виявляються антитіла до рецепторів ацетилхоліну [1, 3]. Серед «серонегативних» пацієнтів можна визначити тих, що мають антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази [4, 5].

Враховуючи хронічний характер захворювання, у хворих на міастенію можуть розвиватися депресивні порушення [6], які можуть впливати на якість життя хворих з одного боку, та бути предиктором «псевдо-декомпенсації» хворих з іншого [7, 8]. Незважаючи на це, депресивні порушення у хворих на міастенію в Україні вивчені недостатньо та потребують подальшого уточнення з метою оптимізації лікувальної тактики та покращення якості життя хворих.